

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



松本 悠司

略 歴

平成24年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
平成24年4月 岡山赤十字病院 勤務（初期研修医）
平成27年4月 岡山大学病院 脳神経外科 勤務（医員レジデント）
平成28年4月 岡山赤十字病院 脳神経外科 勤務（後期研修医）
平成29年4月 岡山大学 脳神経外科 研究員
令和2年4月 米国国立衛生研究所 米国国立がん研究所
Visiting Fellow
令和2年12月 国立病院機構岡山医療センター 脳神経外科 勤務
現在に至る

研究論文内容要旨

膠芽腫は自然経過あるいは治療によって組織学的・分子生物学的表現型を変化させ、その表現型のシフトは治療抵抗性の原因の一つとして重要である。我々はannexin A2 (ANXA2) が血管新生および血管周囲浸潤を誘導する遺伝子であることを過去に示した。今回、ANXA2が規定する表現型シフトの分子生物学的解析を行った。

マイクロアレイおよびクラスター分析を用いてANXA2と相関して発現変動するoncostatin M receptor (OSMR) を抽出した。ANXA2とOSMRの発現は正の相関を示した。ANXA2を過剰発現させるとSTAT3のリン酸化亢進およびOSMRの発現上昇、mesenchymalマーカー遺伝子の発現上昇を認め、浸潤能と血管新生能、増殖能が亢進した。この細胞にOSMRのノックダウンを行うと浸潤能、血管新生能および増殖能は低下し、mesenchymalマーカー遺伝子の発現が減少した。また、STAT3をノックダウンするとOSMRの発現は低下した。In vivoではANXA2を過剰発現させるとCD31陽性血管密度、Mib-1 index、対側大脳半球への腫瘍細胞浸潤数が増加しコントロール群に比べ生存期間が有意に短縮した。OSMRのノックダウンを加えるとANXA2により誘導されたCD31陽性血管密度、Mib-1 index、対側大脳半球への腫瘍細胞浸潤数は低下し生存期間は有意に延長した。ヒト手術検体を用いた解析では、ANXA2高発現群ではOSMRの発現上昇、血管新生能や増殖能の亢進を認め、ANXA2とOSMRは共に予後不良因子であった。

以上より、ANXA2-STAT3-OSMR axisは膠芽腫の浸潤能および血管新生能、増殖能の亢進やmesenchymal transitionに寄与すると考えられ、新たな治療標的となる可能性がある。