HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the roles of EMT-associated microRNAs in cervical cancer and aggressive endometrial cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	徐, 道知
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15110号
Issue Date	2022-06-30
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/86901
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2731
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	XU_Daozhi_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　Xu Daozhi

主査　教授　　谷口浩二
審査担当者　副査　准教授　安部崇重
副査　教授　　田中伸哉

学 位 論 文 題 名

Studies on the roles of EMT-associated microRNAs in cervical cancer and aggressive endometrial cancer
（子宮頸癌及び高悪性度子宮体癌の上皮間葉転換における microRNA の役割と
その作用メカニズムの解明に関する研究）

子宮頸癌（頸癌）及び高悪性度子宮体癌（高悪性度体癌）の上皮間葉転換（EMT）の制御に関わる新規 microRNA（miRNA）分子の役割とその作用メカニズムに着目して検討することは、新たな癌診断法の確立や創薬へと道筋をつけることに貢献する重要な課題である。本論文審査では、申請者らが行った研究のうち、頸癌における NEAT1/miR-361/HSP90 シグナルが EMT に与える役割に関する研究と、高悪性度体癌の EMT に関与する MEG3/miR-216a/PD-L1 経路の役割に関する研究二編の研究が紹介された。前者の研究では、miR-361 が頸癌細胞の EMT、浸潤及び癌幹細胞様の形質を阻害し、長鎖非翻訳 RNA 分子 NEAT1 が miR-361 を標的し、癌遺伝子 HSP90 の発現を増強することで、頸癌の悪性化のメカニズムに重要な役割を果たす可能性を明らかにした。後者の研究では、PD-L1 は、高悪性度体癌細胞の EMT を抑制し、また長鎖非翻訳 RNA 分子 MEG3 は miR-216a を介し、PD-L1 の発現を制御することで、高悪性度体癌の病態に関与する可能性を示した。これらの研究は、頸癌及び高悪性度体癌の根絶を目指す癌治療戦略の構築において、意義深い研究成果と考えられた。

まず、副査の安部准教授から、癌細胞株の研究を展開したが、なぜ動物実験を行われないのかについて質問があった。申請者は、これらの研究では、頸癌及び高悪性度体癌の EMT の作用メカニズムを分子レベルで解明し、miRNA の役割とその関連分子経路を同定するため、癌細胞株を活用した実験を中心に検討を行ったと説明した。今後動物モデルを適切に利用し、婦人科癌転移の機構を効果的に解明することは重要であると回答した。続いて、miR-361 の臨床応用可能性について質問があった。申請者は、miR-361 の発現が様々な癌で低下し、癌細胞の多様な悪性形質を抑制することから、今後有望な診断と予後バイオマーカーや、治療の標的となる可能性があると回答した。次に、HSP90 阻害薬は、既に頸癌の治療に応用され、治療効果を得られたかについて質問があった。申請者は、HSP90 阻

害剤が HSP90 の機能を阻害し、頸癌細胞のアポトーシスを誘発することを示し、更に頸癌細胞では HSP90 阻害剤と抗癌剤の相乗効果が確認された先行研究があると説明した。また HSP90 阻害剤を使用した療法が臨床試験で評価され、今後期待される分子標的薬の 1 つであると回答した。

次に、副査の田中教授より、miR-361 の発現によって頸癌幹細胞形質が制御されているかについて質問があった。申請者は、miR-361 が癌幹細胞関連遺伝子（Oct-4、SOX-2 など）の発現を抑えることから、頸癌幹細胞形質を抑制的に制御する可能性があると回答した。

最後は、主査の谷口教授から、MCL-1 遺伝子を研究の対象として選択する理由について質問があった。申請者は、BCL-2 ファミリーの 1 つである MCL-1 は多くの癌種で癌促進因子として機能し、癌細胞悪性形質の維持（特にアポトーシスの阻害、EMT の誘導及びのスフィア形成能の亢進）に重要な役割を担っていることから、EMT 関連遺伝子として選定したと回答した。更に谷口教授より、HSP90 また MCL-1 の阻害薬をこれらの研究に使用したのかについて質問があった。申請者は、この二つの研究では、過剰発現ベクター及び RNA 干渉（RNAi）を使い、HSP90 また MCL-1 遺伝子の発現を変動させ、癌細胞の悪性形質に与える影響とそのメカニズムの同定を行ったと回答した。次に、PD-L1 がどのような癌細胞内シグナルを介して、癌の進展に影響するかについて質問があった。申請者は、膠芽腫では、PD-L1 が直接に AKT 蛋白質と結合し、PI3K/AKT 経路を活性化することで、腫瘍細胞の浸潤能を促進する先行研究があったが、詳細な分子機序は不明であることから、今後検討が必要であると回答した。

本論文は、子宮頸癌及び高悪性度子宮体癌における上皮間葉転換に対する新規 microRNA 分子の制御メカニズムについて解明し、今後の治療法や新規治療戦略の創発に貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。