HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Elucidating the role of microRNA-101 as a new therapeutic target for aggressive endometrial cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	金野, 陽輔
Description	配架番号：2123
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11599号
Issue Date	2014-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57777
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yosuke_Konno_review.pdf, 審査の要旨

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　金野　陽輔

	主査	教授	篠原　信雄
審査担当者	副査	教授	山下　啓子
	副査	教授	野口　昌幸
	副査	教授	櫻木　範明

学 位 論 文 題 名

Elucidating the role of microRNA-101 as a new therapeutic target for aggressive endometrial cancer
（高悪性度子宮体癌における新たな治療標的候補としてのmicroRNA-101の機能に関する研究）

本論文において申請者は、高悪性度子宮体癌においてmiR-101は複数の重要な腫瘍促進遺伝子を制御することによって細胞増殖、浸潤、癌幹細胞様形質を制御する重要な腫瘍抑制microRNAであることが証明され、またmiR-101が新たな治療法開発の標的分子となる可能性を示した。

発表後、副査の野口教授から、miR-101導入株とnegative controlとのmRNAの発現を相対変化で表していることの統計学的妥当性について質問があり、複数回の実験で得られた補正値の結果で検定は行っており統計学的には問題ないと考えていること、わかりやすく表記するためにFold chengeでまとめたと回答した。またmiR-101低発現細胞のSPAC-1-Lに対するノックダウン実験とmiR-101の比較的高発現細胞のHOUA-I細胞に対するmiR-101の過剰発現実験の施行の有無と結果について質問があった。この質問に対し、より典型的な結果を示すためにmiR-101の発現が低い細胞には過剰発現実験を、miR-101の発現が高い細胞にはノックダウン実験を行ったと返答した。副査の山下教授から、使用した細胞株の元々の浸潤能、増殖能の強さの違いなどについて質問があり、miR-101の低発現細胞株SPAC-1-Lは浸潤、増殖能は強く、パクリタキセルに対しても抵抗性をもともと示すこと、miR-101の比較的高発現細胞株であるHOUA－Iは浸潤、増殖能はそれほど強くなく、パクリタキセル抵抗性も弱いことなど細胞株によって大きく性質が違うことを示し、このことがSPAC-1-Lの浸潤をさらに強めるmiR-101抑制実験を施行していない理由の一つであると答えた。また、子宮体癌のヒト臨床検体と正常内膜におけるmiR-101の発現の違いについての質問があり、臨床検体については、まだ自施設では行っていないが、共同研究機関である中国の中山大学で高悪性度子宮体癌組織で正常内膜に比較してmiR-101の発現が低下していることが報告され、Oncotarget誌に共同で発表していると回答した。臨床的に子宮体

癌は進行とともに分化度が悪くなるかの質問があり、過去の子宮体癌での発癌モデルでは、高分化の子宮体癌にさらなる遺伝子異常が加わることで低分化の子宮体癌に変化する報告があることをあげた上で、実際の臨床では高浸潤性、高転移性の高分化子宮体癌や、ごく早期の低分化子宮体癌もあり、また高分化から低分化への移行像が必ずしも認められるわけでないことより、臨床的にはバリエーションが大きいと答えた。副査の櫻木教授からは、miR-101 の予後予測や治療の効果予測などの臨床応用の可能性と血中マーカーとしての miR-101 発現レベルの測定の可能性について質問があり、過去の複数の研究で他癌種において miR-101 の組織発現レベルと予後が相関するとの報告があるため、高悪性度子宮体癌においても予後マーカーとして有用かもしれないこと、miR-101 は血中で測定できる分泌型 miR とされているが、測定系の問題からか腫瘍と血中での発現レベルの相関に異なる報告があるため、今後の臨床応用に関しては技術的な改善が必要かもしれないが自施設での臨床検体での測定を検討したいと回答した。また高悪性度子宮体癌細胞の癌幹細胞様形質は癌細胞自体が幹細胞形質を獲得したものなのか、子宮内膜の幹細胞が癌化したものなのか、現在研究室において実験計画中であると回答した。最後に、主査の篠原教授から、使用した細胞株の特徴を明確にすることを指摘した。また治療応用を考慮すると miR-101 の標的遺伝子を絞り込んで研究を進めたほうがよいと指摘し、今後そのような実験系を計画すると回答した.

このように、申請者はこれらの質問に対して、自らの研究結果や先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

今回の論文に含まれる内容は　Oncotarget 誌で高く評価され、今後の子宮体癌の新しい分子標的治療や予後予測マーカーへの応用などの発展につなが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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。