



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	子宮体癌の上皮間葉転換に関わるmiR-124/IQGAP1シグナル経路に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	井平, 圭
Description	配架番号 : 2277
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12536号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65885
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kei_Ihira_review.pdf, 審査の要旨



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 井平 圭

	主査	教授	佐邊 壽孝
審査担当者	副査	教授	櫻木 範明
	副査	教授	山下 啓子
	副査	准教授	神山 俊哉

学 位 論 文 題 名

子宮体癌の上皮間葉転換に関わる miR-124/IQGAP1 シグナル経路に関わる研究
(Study on the miR-124/IQGAP1 signaling axis during EMT in endometrial cancer)

学位論文内容について約 30 分間発表を行い、審査員からは以下の質問、あるいは指摘があった。

本研究は、子宮体癌におけるこれまでの古典的な分類だけでは予後の差異を検討する上で不十分である、という視点から開始されたものであり、タイプ I 子宮体癌は高分化類内膜癌、タイプ II 子宮体癌は 90%が漿液性癌であるとの説明もあったが、実際に検討した子宮体癌細胞株は HEC-1（高分化類内膜癌）と HEC-50（低分化類内膜癌細胞株）また HEC-50 から抽出された高高度浸潤能細胞株 HI であり、漿液性癌細胞株は用いていないと質問と指摘があった。

これに対し、低分化類内膜癌（グレード 3 類内膜癌であり HEC-50 がこれに相当する）をタイプ II 子宮体癌に入れるかどうかという点は、そもそも議論のあるところであり、臨床的には予後の差からタイプ II として扱っていることが申請者から回答された。また、本来タイプ II 子宮体癌としては漿液性癌の細胞株を用いるべきであったとの指摘に対して、当初、類内膜癌のグレードの差異による検討も行う目的をもった検討であったために、HEC1 と HEC-50 を用いており、漿液性癌での検討を行っていない旨、回答された。

次に、子宮体癌の予後を検討する際、TP53 変異の有無は外せない視点であるが、この二つの細胞株における TP53 状態に関する質問があった。

申請者は、HEC-50 には TP53 変異があることは文献上確認しているが、今回の研究のなかでは実際に自分で確かめていないこと、また他の分子学的異常についても文献上での検討しか行っていない旨、回答があった。また、文献上、これらの細胞株で TP53 変異を含め分子学的異常に差異があり、それぞれをタイプ I 子宮体癌とタイプ II 子宮体癌と区別することには妥当性があるとの説明があった。

HEC-1 と HEC-50 には分子学的異常の違い、予後に差があることは理解したが、それはもともとそのような差があるものなのか、あるいは性質が変化して悪性度が高まるものなのかという質問があった。

申請者は、子宮体癌類内膜癌におけるグレードの差異は臨床病理学的に、つまり形態学的になされるものであり、臨床検体においては移行する部分も見受けられること、しかし、それが発生の段階で差異があるのか、経過の中変化なのかに関し、明確な知見をもっていない旨の回答があった。

HEC-50 由来高浸潤能細胞株 HI について、浸潤能の違いを実際に確認したかという質問があり、予備実験により浸潤能、遊走能は検討して確認を行っているとの回答があった。

予後解析に関して、いくつか質問があり、Survmicro を用いた解析では、miR-124 の発現は high-risk 群で有意に抑制されていたが、この high-risk 群と予後不良とは傾向はあるものの統計学的な有意差はなかったと説明された。一方、学位論文中には「miR-124 の発現低下は患者予後不良と相関する」と記載されているため、修正の必要が指摘された。また TCGA データ解析は overall survival としての検討が標準的であるとの指摘があった。

本研究の目的が子宮体癌の予後改善に寄与することを目指したものである以上、再発のみを検討しても不十分であるとの指摘があった。

これに対し、今後 in vivo あるいは臨床検体を用いて検討を続け、miR-124/IQGAP1 シグナル経路が子宮体癌患者の患者予後に相関するバイオマーカー、さらには治療標的となりうるか検討を続けたい旨回答があった。

現在の癌研究において、再発高リスク群を予測するバイオマーカー同定だけでは臨床貢献できないこと、臨床への貢献を考え、また研究対象が子宮内膜であることを考えたとき、PD-1・PD-L1 等の研究へと展開することは考えていないのかと質問があった。

これに対し、臨床の現場では PD-1、PD-L1 は注目の的であるが、今回の研究ではまったく検討していなかったため、今後検討したい旨回答があった。

この論文は、子宮体癌の悪性度進展に関わる miRNA の一部とその癌的 EMT 進行における分子機序を明らかにしたものであり、本審査会において高く評価され、審査員一同、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十分な資格を有するものと判定した。