HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The role of histone lysine demethylase 2B in the pathology of canine hemangiosarcoma [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	GULAY, Kevin Christian Montecillo
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14712号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83325
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Gulay_Kevin_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（獣医学）　氏名：Kevin Christian Montecillo Gulay

審査委員	主査　教授	滝　口　満　喜
	副査　教授	木　村　享　史
	副査　准教授	安　井　博　宣
	副査　准教授	市　居　　修
	副査　特任准教授	山　﨑　淳　平

学位論文題名

The role of histone lysine demethylase 2B in the pathology of canine hemangiosarcoma

（イヌ血管肉腫の病態におけるヒストンリジン脱メチル化酵素 2B の役割に関する研究）

血管肉腫は血管内皮細胞由来の悪性腫瘍であり，脾臓・肝臓・右心耳に好発する．どの動物にも起こりうるが，特にイヌでは高頻度に発生し，ヒトではまれである．血管肉腫に対する有効な治療法は存在せず，新規治療法の開発が望まれているものの，その病態の詳細は未だ明らかではない．エピジェネティクスとは DNA 塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御機構である．DNA とともにクロマチンを構成するヒストンタンパク質は，メチル化やアセチル化などの修飾を受けることによって，クロマチン構造を変化させて遺伝子発現を制御する．がん細胞ではエピジェネティクス異常が生じており，遺伝子発現が正常に制御されていない．このため，エピジェネティクス異常は細胞のがん化にも深く関与していると考えられる．しかし，血管肉腫のエピジェネティクスに関する研究はこれまでに報告がなく，その役割は未だ明らかではない．本研究ではイヌ血管肉腫のエピジェネティクス機構に着目し，エピジェネティクスが血管肉腫の病態に果たす役割を明らかにすることを目的とした．

最初に，イヌ正常血管内皮細胞とイヌ血管肉腫細胞におけるエピジェネティクス関連遺伝子の発現を調べたところ，ヒストン脱メチル化酵素 KDM2B が血管肉腫細胞で高発現していることが明らかになった．次に，血管肉腫細胞において KDM2B をノックダウンすると，細胞死が誘導された．KDM2B ノックダウン血管肉腫細胞では DNA 修復機構の活性が抑制されており，その結果 DNA ダメージが蓄積することによって，アポトーシスが誘導されていることが示唆された．次に，イヌ血管

肉腫細胞をヌードマウスに移植し，腫瘍が形成されてから KDM2B をノックダウンしたところ，腫瘍の退縮が認められ，KDM2B は *in vivo* でも腫瘍細胞の生存・増殖に必須であることが判明した．また，臨床症例を用いた解析でも KDM2B は血管肉腫細胞で高発現しており，臨床例においても KDM2B が重要な役割を有していることが示唆された．さらに新規治療法の可能性を探るため，ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤である GSK-J4 が血管肉腫に対して効果を示すかどうかを調べた．その結果，GSK-J4 は KDM2B ノックダウンと同様の機構で細胞死を誘導し，*in vivo* においても腫瘍の増殖を遅らせることが明らかになった．これらの結果から，GSK-J4 はイヌ血管肉腫におけるドキソルビシン治療に代わる新たな治療法として機能しうることが示唆された．

本研究はイヌ血管肉腫における初めてのエピジェネティクス研究であり，以上の結果は血管肉腫に対する新規治療法開発への基礎となるものである．

よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者 Kevin Christian Montecillo Gulay 氏の学位論文は，北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた．