HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	アルギナーゼ1の発現と大腸がんの悪性化に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	王, 向東
Description	配架番号：2752
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15434号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89881
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	WANG_Xiangdong_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　王　向東

審査担当者
主査　准教授　七戸　俊明
副査　教授　谷口　浩二
副査　准教授　加藤　徳雄

学 位 論 文 題 名

アルギナーゼ 1 の発現と大腸がんの悪性化に関する研究
(Studies on the arginase-1 expression and malignant alteration of colorectal cancer)

本申請者は、アルギニンを尿素とオルニチンに分解する尿素回路関連酵素であるアルギナーゼ 1(ARG1)の、細胞の増殖や分化に対する調節機能に着目し、大腸がんの悪性化における ARG1 の役割について検討した。大腸がんの公共データベースを活用した検討では、ARG1 遺伝子発現レベルが原発腫瘍に比べて肝転移巣で高値であることを見出すとともに、大腸がん患者の血清を用いた検討では、健常人に比べてがん患者のアルギナーゼ活性が高値であることを示した。また、ARG1 の過剰発現やアルギナーゼ阻害剤である nor-NOHA の投与などによる、マウス及びヒト大腸がん細胞を用いた *in vitro* 実験ならびマウス腫瘍モデルによる *in vivo* 実験では、大腸がん細胞における ARG1 の発現は、転移形成能、腫瘍形成能、細胞遊走・浸潤能、増殖能を亢進し、宿主抗腫瘍免疫を抑制することを示した。

審査にあたり、まず副査の加藤准教授より、細胞増殖の評価実験において、大腸がん細胞の種類によって ARG1 阻害の効果に差異を認めることの理由に関する質問があり、申請者は、経時的な評価の結果、細胞の種類によって細胞増殖能に差があるために ARG1 阻害の抑制効果にも差が生じた可能性があると回答した。また、大腸がん患者の血清のアルギナーゼ活性の測定は手術前後のどのタイミングで行われたかについて質問があり、申請者は、本研究では全て手術後の検体を評価したと回答した。続いて副査の谷口教授より、修正後の学位論文の追加実験についての質問があり、申請者は、ヒト大腸がん細胞 DLD1 細胞を用いた細胞増殖能、遊走・浸潤能などの *in vitro* 実験と免疫不全マウスを用いた nor-NOHA の効果の検証を追加し、マウスモデルにおける抗腫瘍免疫細胞のプロファイルを再評価したと回答した。また、nor-NOHA による ARG1 阻害の抗腫瘍効果について、免疫不全マウスを用いたヒト大腸がん細胞の皮内移植モデルと *in vitro* の細胞増殖データとの間に乖離がある理由についての質問があり、申請者は、皮内移植モデルにおいて、ARG1 阻害による線維芽細胞や血管内皮細胞などの腫瘍環境を形成する細胞への作用を介した抗腫瘍効果により *in vitro* に比較して強い抗腫瘍効果を示した可能性があると回答した。さらに、大腸がん細胞における ARG1 の発現を介した mTORC1 および ERK・MAPK シグナル伝達機構活性化メカニズムについての質問があり、申請者は、アルギニンの代謝産物であるポリアミン類が mTORC1 あるいは MAPK シグナル伝達を制御する先行研究があり、大腸がん細胞における ARG1 の発現を介したポリアミン類の産生が mTORC1 および ERK・MAPK シグナル伝達経路を調節する可能性があると回答

した。最後に主査の七戸准教授より、*in vitro* における細胞増殖とマウスモデルによる腫瘍形成の差異について、がん細胞の生着に関与する要因として、細胞の足場非依存性の増殖能や細胞骨格の変化がマウスへの生着性に影響すること、生着率の向上にはマトリゲルを使用する方法が古くから用いられているとの指摘があった。また学位論文の内容と publish された基礎論文で使用したデータとの差異に関する質問があり、申請者は、基礎論文は学位論文の一部の内容であり、ARG1 過剰発現細胞およびアルギナーゼ阻害剤を使用した、細胞増殖、遊走能、および転移巣形成モデルのデータを基礎論文で発表し、学位論文で示した ARG1 欠損細胞を使用した実験結果、および皮内移植モデルによる腫瘍形成の効果については、別の論文に投稿予定であると回答した。

この論文は、大腸がん細胞における ARG1 の発現が、細胞増殖および細胞遊走・浸潤能を亢進し、生体内での転移巣形成および腫瘍形成に関与する可能性を示唆した点において高く評価され、今後、ARG1 の阻害による、新たな大腸がん治療法の確立に寄与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）の学位を授与されるのに充分な資格を有すると判定した。