HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	E3ユビキチンリガーゼTRIM27の機能と、鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における発現の臨床病理学的解析に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木村, 将吾
Description	配架番号：2796
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15570号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90403
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KIMURA_Shogo_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　　木村　将吾

主査　　教授　松野　吉宏
審査担当者　副査　　教授　加藤　達哉
副査　　教授　田中　伸哉

学 位 論 文 題 名

E3 ユビキチンリガーゼ TRIM27 の機能と、
鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における発現の臨床病理学的解析に関する研究
(Studies on the function of E3 ubiquitin ligase TRIM27, and clinicopathologic analysis of its expression in sinonasal mucosal melanoma)

申請者は本研究において、まず E3 ユビキチンリガーゼ TRIM27 の機能発現にかかる分子メカニズム解明を目的とした基礎的検討を行い、TRIM27 と BBSome との結合を明らかにし、さらに TRIM27 が Smoothened の局在制御に関与することで発がんに深く関わるソニックヘッジホッグ(Shh)シグナルを制御している可能性を見出した（第一章)。また、ヒト希少腫瘍である鼻副鼻腔粘膜メラノーマ(sinonasal mucosal melanoma:SNMM)の予後と TRIM27 発現との関連を解析し、TRIM27 が SNMM の予後予測因子となる可能性を示唆した（第二章)。最終審査での発表当日は第二章の内容が前半に、第一章の内容が後半に発表された。

審査にあたり、まず副査の加藤教授から TRIM27 による細胞増殖や転移への影響の評価について質問があり、申請者は希少癌である SNMM 細胞株は樹立されておらず現時点では SNMM における検証が難しいため、今後、他の頭頸部癌細胞株での検討が重要であると考えていると回答した。今後の展望として述べた SNMM を含めた悪性腫瘍に対する Shh シグナル阻害薬の臨床応用の他に TRIM27 阻害薬による治療法に関する展望について質問があり、申請者は今後 In vitro、In vivo において TRIM27 の機能にとって重要なドメインを同定し抑制することで抗腫瘍効果が得られた場合、TRIM27 阻害は有望な創薬標的となるものと考えていると回答した。続いて副査の田中教授からはメラノーマにおける一次繊毛の発生について質問があり、申請者は皮膚メラノーマにおいて一次繊毛は低いながらも一定の割合で形成されていると回答した。メラノーマにおける BBS 遺伝子変異について質問があり、申請者は SNMM については希少癌のため報告が乏しく検証は困難であったが、皮膚メラノーマにおいてデータベースを用いて確認したところ BBS 遺伝子変異を認めなかったと回答した。TRIM27 ノックダウン細胞による細胞増殖能や遊走能を確認する実験について質問があり、申請者は一部の細胞において Scratch assay にて遊走能低下を確認し、また他の研究者か

らもTRIM27ノックダウン細胞による遊走能低下が報告されていると回答した。最後に主査の松野教授からSNMMにおける臨床研究での多変量解析について質問があり、申請者は単変量解析で有意差を認めた因子について多変量解析を行ったところ有意差を認めたものはなかったが、その理由として症例数が少ないことや各因子における交絡も影響していると考えられると回答した。また、TRIM27高発現群はT分類の進行例で多かったが、腫瘍局所浸潤の早期と進行期におけるTRIM発現の違いについて質問があり、申請者はSNMMのT分類ではT1、T2はなくT3、T4a、T4bに分類されており、T3を早期病変とするか議論はあるものの、本検討ではT4においてT3よりも染色強度、陽性細胞比率いずれのスコアも高い傾向を示したと回答した。ヒトとマウス両方の細胞株を用いた実験で評価を行う意義や結果解釈上の注意点について質問があり、申請者は哺乳類における一次繊毛形成やShhシグナルに関して、ヒトとマウスのいずれにおいても胚発生期の器官形成や髄芽腫や基底細胞癌における一次繊毛とShhシグナルの関与などについて同様の傾向が報告されており、異なる動物種の細胞株を用いた実験によって解析する意義はあると考えると回答した。なお、本学位論文全体を通じて第一章と第二章の連携の必然性や研究の展開について、より明示的に記述すべきことが審査員全員から指摘された。

この論文は、TRIM27の器官形成や発がん等の生命現象にかかわる重要な機能の一部を解明するとともに、併せて実際のヒト希少腫瘍臨床例における予後予測や治療選択など診療上の意義の一端を示唆した点において評価され、今後TRIM27の機能発現の分子メカニズムの更なる解明と、バイオマーカーとしての意義の研究の双方に道が開かれ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。