



Title	肝芽腫におけるOCIAD2の機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	湊, 雅嗣
Description	配架番号 : 2860
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15926号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92213
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MINATO_Masashi_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 湊 雅嗣

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

学 位 論 文 題 名

肝芽腫における *OCIAD2* の機能解析
(Functional analysis of *OCIAD2* in Hepatoblastoma)

申請者は、*OCIAD2* の DNA メチル化は肝芽腫の予後不良因子であるという背景のもと、肝芽腫における *OCIAD2* 発現のエピジェネティックな制御（特に DNA メチル化）、そして *OCIAD2* タンパク質の機能について解明し臨床応用することを目的とし研究を行った。申請者は肝芽腫の臨床検体を用いて、*OCIAD2* の発現が DNA メチル化によって抑制されている可能性を示した。さらに肝芽腫細胞株での *OCIAD2* 強制発現株を作製し、*OCIAD2* は肝芽腫細胞において遊走能および浸潤能を抑制することを示した。また、その抑制メカニズムとして *MMP2* の発現抑制を介している可能性を示した。

審査に当たり、まず副査である七戸准教授より、*OCIAD2* のノックアウトマウスはどのような phenotype を有するのか、生存可能なのかという質問があり、申請者は、*OCIAD2* のノックアウトマウスを用いた研究の報告は検索した限り無かったと回答した。次に、タンパク質レベルでみると *OCIAD2* の非メチル化検体でも、発現を認めなかったものがあつたが、それはどのような解釈なのかと質問があり、申請者は *TGFβ* で発現が上昇する報告もあり、メチル化以外の発現制御が考えられると回答した。胎児腎細胞株である *HEK293* 細胞では *OCIAD2* の強制発現で肝芽腫や肝細胞がんなどの細胞株と異なる挙動を示したが、臓器別だけでなく、正常の細胞とがん細胞とでの違いでも検討をするべきであり、考察に追記する必要があるとご指摘をいただいた。今後臨床応用を目指すとするが、具体的にどのように活かしていくことを考えているのかと問われ、申請者は、今回の結果から *OCIAD2* はメチル化でなくタンパク質発現によっても解析が可能と考えられ、より簡便に予後予測ができる可能性がある、また遠隔転移と関連するため、化学療法の強度や再発サーベイランスの検査の選択にも利用できる可能性があると回答した。*RASSF1A* は転移や増殖に関係するのかと質問があり、申請者は腫瘍化の過程に関連があると回答した。最後にメチル化はキャンセルすることが可能なのかと質問があり、申請者は、現状では特定の遺伝子のメチル化を特異的に脱メチル化することはできないと回答した。

次に、副査の加藤准教授より、もう少し研究を進めることができたと思われ、特にシグナルの下流経路について研究を進めることができたらよかったとご意見をいただいた。OCIAD2の染色判定は複数名で行ったかの質問があり、申請者は、自身で判定を行ったと回答した。治療のターゲットとはどのようなことを想定しているかと質問があり、なんらかの手法で腫瘍部にOCIAD2をdeliverすることと回答した。

最後に主査の谷口教授から、遺伝子名とタンパク質名の表記でイタリック体、標準体が混在している、過剰発現はタンパク質の発現なのでイタリック体でないほうがよい、確認して修正するようご指摘をいただいた。OCIAD1はOCIAD2とfamilyであり、これらはcomplexとして一緒に働いたり相補的に働いたりするのか、またOCIAD2の分布や細胞内の局在、そして生理的機能などの質問があったが、申請者は回答できなかったため、本文に追記したほうが良いとご指摘いただいた。OCIAD2の強制発現でMMP2が減少したとあるがタンパク質だけでなくmRNAの発現も確認できればよかったとご意見をいただいた。遠隔転移に着眼して遊走能・浸潤能を解析したのは理にかなっていたが、浮遊細胞のコロニー形成能を解析するという手法もあるとご教授いただいた。がん部と非がん部の検体数が違うのはなぜかと質問があり、申請者はひとつの主要の中に胎児型肝芽腫と胎芽型肝芽腫がありそれぞれから検体を採取したためと回答した。転移と関連する遺伝子は多くないので、肝細胞がんとOCIAD2についても今後検討することは有用であるにご意見をいただいた。エピジェネティクスが今回の研究テーマだが、OCIAD2のDNAメチル化に加えてヒストン修飾についてはどのように考えているかと質問があり、申請者はヒストン修飾も重要であると考えているが、今回は検討しておらず、今後の検討課題であると回答した。最後に、MMP2で差が出たが、見当がつかないときはどのような手法が考えられるかと質問があり、申請者は網羅的な遺伝子発現解析などが候補にあがると回答した。

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十分な資格を有するものと判定した。