

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 西本 裕喜

### 〔題名〕

Decreased carbonyl reductase 1 expression promotes tumor growth via epithelial mesenchymal transition in uterine cervical squamous cell carcinoma .

(子宮頸部扁平上皮癌におけるカルボニルリダクターゼ1の発現低下は上皮間葉転換を介して腫瘍増殖を亢進させる)

### 〔要旨〕

目的；カルボニルリダクターゼ1(以下CBR1)は癌の進展に関与している。我々はこれまでに、子宮頸癌患者においてCBR1発現の低下が予後不良と密接に関連することを報告した。今回、CBR1の発現低下による癌の進展機序が上皮間葉転換(EMT)を介したものであるかを検討した。さらに、その場合には、実際にどのような遺伝子発現が変化し、どのようなpathwayを経たものであるのかも検討した。

方法；CBR1のアンチセンスcDNAと空ベクターを用いたコントロールcDNAをヒト子宮頸癌細胞株SKG IIとSiHaに遺伝子導入し、in vitroで細胞増殖能とEMT関連マーカーの発現状況を解析した。またIn vivoで $1.0 \times 10^7$ 個のアンチセンスクローンとコントロールクローンをそれぞれBALB/cヌードマウスの皮下に移植し、その後8週間にわたって腫瘍形成能を評価した。その後腫瘍を摘出し、EMT関連マーカーの発現状況と遺伝子発現の解析を行った。

結果；In vitroでは、CBR1の発現抑制株の腫瘍増殖能が亢進し、上皮マーカーであるE-cadherinとcytokeratinの発現低下と間葉マーカーであるfibronectin、 $\alpha$ -SMAとN-cadherinの発現増加を認め、EMTの誘導が示唆された。In vivoでもCBR1の発現抑制株を移植したマウスの腫瘍径は、コントロール群と比較して有意に増大していた。摘出腫瘍組織において遺伝子解析した結果は、down-regulateされた遺伝子にE-cadherinが含まれ、up-regulateした遺伝子にはfibronectinが含まれていた。またIPA解析を行ったところ、EMTに関連のあるWnt/ $\beta$ -catenin経路およびTGF- $\beta$ を介した経路が確認された。

結論；子宮頸部扁平上皮癌において、CBR1の発現低下は、EMTの誘導を介し、腫瘍の進展を促していることが示された。本研究は、CBR1を標的とした子宮頸癌の新規治療戦略につながる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1522号	氏 名	西本 裕喜
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	松山 豪希	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Decreased carbonyl reductase 1 expression promotes tumor growth via epithelial mesenchymal transition in uterine cervical squamous cell carcinoma .			
(子宮頸部扁平上皮癌におけるカルボニルリダクターゼ1の発現低下は上皮間葉転換を介して腫瘍増殖を亢進させる)			
掲載雑誌名 Reproductive Medicine and Biology			
第17巻 第2号 P.173 ~ 181 (2018年1月 掲載 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>カルボニルリダクターゼ1(以下CBR1)はがんの進展に関与していることが報告されており、学位申請者らもこれまでに、子宮頸癌患者においてCBR1発現の低下が予後不良と密接に関連することを報告してきた。今回、CBR1の発現低下による子宮頸癌の進展機序が上皮間葉転換(EMT)を介したものであるかどうか、さらにEMTを介した場合には、実際にどのような遺伝子の発現が変化し、どのようなpathwayを経たものであるのかを検討した。</p> <p>&lt;方法&gt;CBR1のアンチセンスcDNAと空ベクターを用いたコントロールcDNAをヒト子宮頸癌細胞株SKG IIとSiHaに遺伝子導入し、in vitroで細胞増殖能とEMT関連マーカーの発現状況を解析した。またIn vivoで1.0×10<sup>7</sup>個のアンチセンスクローンとコントロールクローンをそれぞれBALB/cヌードマウスの皮下に移植し、その後8週間にわたって腫瘍形成能を評価した。その後腫瘍を摘出し、EMT関連マーカーの発現状況と遺伝子発現の解析を行った。</p> <p>&lt;結果&gt;In vitroでは、CBR1の発現抑制株の腫瘍増殖能が亢進し、上皮マーカーであるE-cadherinとcytokeratinの発現低下と間葉マーカーであるfibronectin、<math>\alpha</math>-SMAとN-cadherinの発現増加を認め、EMTの誘導が示唆された。In vivoでもCBR1の発現抑制株を移植したマウスの腫瘍径は、コントロール群と比較して有意に増大していた。摘出腫瘍組織において遺伝子解析した結果は、down-regulateされた遺伝子にE-cadherinが含まれ、up-regulateした遺伝子にはfibronectinが含まれていた。またIPA解析を行ったところ、EMTに関連のあるWnt/<math>\beta</math>-catenin経路およびTGF-<math>\beta</math>を介した経路が確認された。</p> <p>以上の研究結果より、子宮頸部扁平上皮癌において、CBR1の発現低下は、EMTの誘導を介し、腫瘍の進展を促していることが示唆された。本研究成果は、子宮頸部扁平上皮癌の浸潤、増殖能におけるCBR1の関与を明らかにしたものであり、またCBR1を標的とした子宮頸癌の新規治療戦略に繋がるものでもあり、学位論文として十分価値あるものと認められた。</p>			
備考	審査の要旨は800字以内とすること。		