

(様式 3 号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 梶 邑 匠 彌

### 〔題名〕

Overexpression of carbonyl reductase 1 inhibits malignant behaviors and epithelial mesenchymal transition by suppressing TGF- $\beta$  signaling in uterine leiomyosarcoma cells

(Carbonyl reductase 1の過剰発現は子宮平滑筋肉腫細胞における悪性度や上皮間葉転換を TGF- $\beta$ シグナルを介して抑制する)

### 〔要旨〕

**目的** ; Carbonyl reductase 1 (CBR1)と癌の進展との関連については、これまでにいくつかの報告があり、本研究室においてもCBR1の過剰発現が子宮頸癌において癌の悪性度や上皮間葉転換 (EMT)を抑制することを報告してきた。子宮平滑筋肉腫 (uLMS)は極めて悪性度の高い間葉系腫瘍であるが、uLMS の悪性度に対するCBR1 の影響については未だ報告がない。そこで本研究ではuLMS においてCBR1 が悪性度やEMTを抑制するかを検討した。

**方法** ; uLMS細胞株 (SKN)と子宮肉腫細胞株 (MES-SA)において、 CBR1過剰発現株を樹立し、細胞の機能の解析及びEMT関連分子の発現解析を行った。また、uLMSにおけるTGF- $\beta$ とEMTとの関連を調べるため、SKN親株にリコンビナントTGF- $\beta$ やTGF- $\beta$  受容体阻害剤を添加し、EMT関連分子の発現を調べた。

**結果** ; CBR1の過剰発現によって、上皮マーカー (E-cadherin, cytokeratin)の発現増加、及び間葉マーカー (fibronectin, N-cadherin) の発現減少が生じ、細胞増殖能、遊走能、及び浸潤能が抑制された。この結果は CBR1の過剰発現によってuLMSの悪性度や EMTが抑制されたことを示している。またCBR1の過剰発現はTGF- $\beta$ の産生や、Smadのリン酸化を含むTGF- $\beta$ 経路の下流のシグナルを抑制した。さらに uLMSにおいて TGF- $\beta$ 添加によってEMT が促進され、一方でTGF- $\beta$ シグナルの阻害剤によってEMTは抑制された。これらの結果はCBR1によるEMTの抑制にTGF- $\beta$ シグナルが関わることを示唆している。

**結論** ; CBR1の過剰発現によってuLMSの悪性度やEMTが抑制された。またCBR1によるEMTの抑制効果は TGF- $\beta$ シグナルを介していることが示された。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1545号	氏 名	梶邑 匠彌
論文審査担当者	主査教授	松 山 稔 泰	
	副査教授	伊 藤 浩 史	
	副査教授	杉 野 法 広	
学位論文題目名 (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。)			
Overexpression of carbonyl reductase 1 inhibits malignant behaviors and epithelial mesenchymal transition by suppressing TGF- $\beta$ signaling in uterine leiomyosarcoma cells (Carbonyl reductase 1 の過剰発現は子宮平滑筋肉腫細胞における悪性度や上皮間葉転換を TGF- $\beta$ シグナルを介して抑制する)			
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。)			
Overexpression of carbonyl reductase 1 inhibits malignant behaviors and epithelial mesenchymal transition by suppressing TGF- $\beta$ signaling in uterine leiomyosarcoma cells (Carbonyl reductase 1 の過剰発現は子宮平滑筋肉腫細胞における悪性度や上皮間葉転換を TGF- $\beta$ シグナルを介して抑制する)掲載雑誌名 Oncology Letters. 第18巻 P.1503-1512 (2019年5月) <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">掲載</span> ・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>Carbonyl reductase 1 (CBR1) と癌の進展との関連については、これまでにいくつかの報告があり、申請者所属の研究室においても CBR1 の過剰発現が子宮頸癌において癌の悪性度や上皮間葉転換 (EMT) を抑制することを報告してきた。子宮平滑筋肉腫 (uLMS) は極めて悪性度の高い間葉系腫瘍であるが、uLMS の悪性度に対する CBR1 の影響については未だ報告がない。そこで本研究では uLMS において CBR1 が悪性度や EMT を抑制するかを検討した。</p> <p>uLMS 細胞株 (SKN) と子宮肉腫細胞株 (MES-SA) において、CBR1 過剰発現株を樹立し、細胞の機能の解析及び EMT 関連分子の発現解析を行った。また、uLMS における TGF-<math>\beta</math> と EMT との関連を調べるため、SKN 親株にリコンビナント TGF-<math>\beta</math> や TGF-<math>\beta</math> 受容体阻害剤を添加し、EMT 関連分子の発現を調べた。</p> <p>CBR1 の過剰発現によって、上皮マーカー (E-cadherin, cytokeratin) の発現増加、及び間葉マーカー (fibronectin, N-cadherin) の発現減少が生じ、細胞増殖能、遊走能、及び浸潤能が抑制された。この結果は CBR1 の過剰発現によって uLMS の悪性度や EMT が抑制されたことを示している。また CBR1 の過剰発現は TGF-<math>\beta</math> の産生や、Smad のリン酸化を含む TGF-<math>\beta</math> 経路の下流のシグナルを抑制した。さらに uLMS において TGF-<math>\beta</math> 添加によって EMT が促進され、一方で TGF-<math>\beta</math> シグナルの阻害剤によって EMT は抑制された。これらの結果は CBR1 による EMT の抑制に TGF-<math>\beta</math> シグナルが関わることを示唆している。</p> <p>CBR1 の過剰発現によって uLMS の悪性度や EMT が抑制された。また CBR1 による EMT の抑制効果は TGF-<math>\beta</math> シグナルを介していることが示された。</p> <p>本研究成果は、子宮肉腫細胞の浸潤、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 を標的とした子宮肉腫の新規治療戦略に繋がるものでもあり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			
備考	審査の要旨は800字以内とすること。		