

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	岡田 恵
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能解析			
論文審査担当者			
主査	教授	高野 幹久	印
審査委員	教授	黒田 照夫	
審査委員	准教授	細井 徹	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>細胞外小胞は、生体内において様々な機能を持つことが明らかになっておりその機能が注目されている。また、細胞老化は、がん化を抑制する一つの重要な機構であることが明らかになっているが、細胞老化における細胞外小胞の機能は十分に明らかにされていない。本論文では、細胞老化における細胞外小胞の機能を明らかにする目的で、若い細胞由来の細胞外小胞と老化細胞由来の細胞外小胞の精製を超遠心法で精製しその機能解析を行い、細胞外小胞の粒径分布には顕著な差が見られないものの細胞老化に伴う細胞外小胞の分泌は亢進していることを明らかにした。細胞老化に伴う細胞外小胞分泌の亢進の分子機構を明らかにする目的で、細胞外小胞合成系などに関与する遺伝子を調べて、CHMP4C および MASPIN が細胞老化で発現亢進していること明らかにした。さらに、これらの遺伝子を siRNA でノックダウンすると細胞老化にともなう細胞外小胞の分泌が顕著に抑制したことから、細胞老化に伴う細胞外小胞の分泌亢進には CHMP4C および MASPIN が寄与していることを明らかにした。また、老化由来の細胞外小胞をがん細胞に添加したところ、細胞増殖および浸潤能が顕著に抑制された。老化細胞由来の細胞外小胞内にある小分子 RNA を網羅的に次世代シーケンス解析したところ、miR-127-3p および miR-134-5p が老化細胞由来の細胞外小胞において顕著に増加していることを明らかにした。さらに、これらの miRNA が腫瘍抑制に寄与していることも明らかにした。</p> <p>以上の結果から、本論文は、細胞老化で分泌が亢進する細胞外小胞が、細胞外小胞に含まれている miR-127-3p および miR-134-5p などの特定のマイクロ RNA によりがん微小環境におけるがん細胞の細胞増殖を抑制することを示し、今後の新たながん治療につながる研究成果である。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が岡田 恵に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	岡田 恵
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能解析			
最終試験担当者			
主査	教授	高野 幹久	印
審査委員	教授	黒田 照夫	
審査委員	准教授	細井 徹	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月8日の第6回広島大学研究科発表会（薬学系）及び平成30年1月16日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 細胞外小胞の生合成経路とエクソソームマーカとの関連について</li> <li>2 細胞外小胞の細胞に対する取込効率について</li> <li>3 細胞外小胞に含まれている miR-127 の抑制効果とがん細胞での作用コンセプト、その特異性に関する確認方法について</li> <li>4 老化由来細胞外小胞ががん細胞と正常細胞に作用したときの効果の違いについて</li> <li>5 LNA-miR の投与量による細胞外小胞内の miRNA の中和に関する妥当性について</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			