

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	関野 陽平
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Transcribed ultraconserved region Uc.63+ promotes resistance to docetaxel through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer (前立腺癌において転写超保存領域 Uc. 63+はアンドロゲン受容体シグナルを介してドセタキセル抵抗性を促進させる)			
論文審査担当者			
主査	教授	有 廣 光 司 印	
審査委員	教授	工 藤 美 樹	
審査委員	准教授	藤 本 成 明	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>前立腺癌は、罹患率、死亡率、共に高い癌であり、進行癌でのアンドロゲン除去療法は一定の効果を認めるが、殆どは去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) となる。CRPC に対してドセタキセル (DTX) が使用されているが、DTX 抵抗性を獲得し、死に繋がる。DTX 抵抗性については、アンドロゲン受容体 (AR) の変異等による AR シグナルの活性化が関与するという報告を認めるが、その詳細なメカニズムは不明である。転写超保存領域 (Transcribed Ultra-Conserved Region; T-UCR) は、蛋白質をコードしない non-coding RNA のうち、種を超えて脊椎動物に保存されているものである。分子病理学研究室では前立腺癌において、ある種の T-UCR が DNA メチル化により発現が抑制されていることを報告しているが、生物学的意義については解析されていない。本研究では、前立腺癌で高発現をしている T-UCR について、発現、機能解析を行い、AR および DTX 耐性との関連を解析した。</p> <p>前立腺癌組織 12 症例、非前立腺癌組織 8 症例を用い、マイクロアレイ解析より前立腺癌での高発現が報告されている 26 領域の T-UCRs の発現を定量的 RT-PCR で解析したところ、Uc.3+、Uc.4+、Uc.63+が前立腺癌組織で非前立腺癌組織に比べ有意に高発現していた。この 3T-UCRs の内、Uc.63+のみが前立腺癌細胞株 (LNCaP, DU145, PC3) においても非前立腺癌組織に比べ高発現しており、Uc.63+に着目して解析を進めた。前立腺癌組織 20 症例で Uc.63+の発現と病理学的因子との関連を解析すると、Uc.63+は高グリソンスコア、高 PSA 値と関連していた。次に前立腺肥大症 10 症例、限局性前立腺癌 24 症例、転移性前立腺癌 45 症例の血清中の Uc.63+を droplet digital PCR (ddPCR) で解析すると、転移性前立腺癌において、</p>			

前立腺肥大症、限局性前立腺癌と比べ有意に高いレベルであった。In situ hybridization で Uc.63+ の局在を調べたところ、Uc.63+ は非前立腺癌組織に比べ前立腺癌組織で高発現し、核に局在を認めた。LNCaP で Uc.63+ を強制発現させると、細胞増殖、遊走能が有意に亢進し、逆に PC3 で Uc.63+ に特異的な siRNA を用いてノックダウンさせると、細胞増殖、遊走能が有意に抑制された。Uc.63+ と相補的な配列を有する miR-130b の発現は Uc.63+ の強制発現で抑制、ノックダウンで亢進した。前立腺癌組織において miR-130b と Uc.63+ の発現は逆相関関係であった。さらに、Uc.63+ を強制発現させると MMP2 の発現が亢進し、Uc.63+ のノックダウンにより MMP2 の発現が抑制された。これらの結果より Uc.63+ は miR-130b を介して MMP2 の発現を制御していることが示唆された。前立腺癌組織で AR の発現を定量的 RT-PCR で解析すると Uc.63+ の発現と相関関係であった。さらに AR 陽性の LNCaP で Uc.63+ を強制発現させると AR の発現が亢進し、AR の下流シグナルである PSA の発現も亢進した。次に、Uc.63+ と AR および DTX 感受性との関連を検討した。AR 陽性の LNCaP で Uc.63+ を強制発現させると DTX 抵抗性が亢進したが、AR 陰性の DU145 では Uc.63+ の影響は認められなかった。これらの結果より Uc.63+ は AR を介して DTX 耐性に関与していることが示唆された。DTX 治療を受けた CRPC27 症例において血清中の Uc.63+ レベルを ddPCR で解析すると Uc.63+ は DTX 効果不良群で有意に高く、さらに Kaplan-Meier 法で予後を解析すると Uc.63+ 高値群は有意に予後不良であった。

以上の結果から、Uc.63+ は前立腺癌において高発現しており、miR-130b を介して MMP2 を制御し、AR を介して DTX 耐性に関与すること、CRPC 患者において DTX 治療抵抗群で高発現し、Uc.63+ の高発現は予後不良因子であることが明らかとなった。本研究は、Uc.63+ が前立腺癌の新規診断マーカーおよび治療標的として有用であることを示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	関野 陽平
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目	Transcribed ultraconserved region Uc.63+ promotes resistance to docetaxel through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer (前立腺癌において転写超保存領域 Uc. 63+はアンドロゲン受容体シグナルを介してドセタキセル抵抗性を促進させる)		
最終試験担当者	主 査 教 授 有 廣 光 司 印 審査委員 教 授 工 藤 美 樹 審査委員 准教授 藤 本 成 明		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年8月2日の第75回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年8月2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。			
1 UC.63+が血清中に存在するメカニズム 2 UCc.63+によるアンドロゲン受容体の増加と悪性度 3 アンドロゲン受容体シグナルとドセタキセル感受性の関係 4 Uc.63+の治療応用のストラテジー 5 細胞の状態による T-UCR レベルの変動			
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。			

