

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	島本 和美
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A (新規低酸素誘導性転写因子 GLIS1 は WNT5A の活性化を介して乳癌細胞の運動性を促進する)			
論文審査担当者			
主 査	教授	有 廣 光 司	印
審査委員	教授	岡 田 守 人	
審査委員	講師	角 舎 学 行	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年，Krüppel 様ジンクフィンガー型転写因子 GLI-similar 1 (GLIS1) は，様々ながん細胞株で発現が確認されている。また，低酸素誘導性転写因子である HIF-2α と AP-1 ファミリーに属する転写因子 JUN や FOS が協調的に働いて，GLIS1 の転写を活性化することが示され，GLIS1 は新規低酸素誘導性転写因子であることが報告されている。一方，がん細胞における GLIS1 の機能的役割については，ほとんど解明されていない。申請者は本研究において，低酸素環境が乳がんの進行に重要な役割を果たすこと，乳がんの幹細胞性維持に影響を与えることから，低酸素環境下で発現亢進する GLIS1 が，乳がん細胞にどのような影響を与えているのか，その機能解明を試みた。</p> <p>低酸素環境下で GLIS1 遺伝子発現が増加する乳がん細胞株 BT-474 と，GLIS1 遺伝子発現が酸素分圧の影響を受けない MDA-MB-231 の細胞株を用いて GLIS1 の細胞機能解明解析を行った。その結果，以下の機能が解明された。</p> <p>1) BT-474 細胞株を用いて GLIS1 発現抑制実験を行った結果，GLIS1 発現抑制により，通常酸素環境下で細胞増殖能が低下する一方で，低酸素環境下では，細胞増殖能への影響は認められなかった。また細胞の浸潤能について検討した結果，GLIS1 発現抑制による影響は，通常酸素環境下では認められなかったが，低酸素環境下では浸潤能が明らかに増加することが確認できた。</p> <p>2) MDA-MB-231 細胞株を用いて，GLIS1 強制発現実験を行った結果，酸素分圧に関係なく，細胞増殖能がわずかに低下した。さらに，通常酸素環境下で，細胞の遊走能および浸潤能を評価した結果，GLIS1 の発現により，遊走能および浸潤能どちらも明らかに高まることが解明された。</p> <p>3) RNA シークエンス法を用いた網羅的遺伝子発現解析から，GLIS1 の標的遺伝子として WNT ファミリー遺伝子である WNT5A の発現が同定され，GLIS1 によるがん細胞の運動性促進に WNT5A 高発現が寄与している可能性が示唆された。</p> <p>4) 放射線感受性の評価を行った結果，BT-474 細胞株については，GLIS1 が発現亢進する低酸素環境下では，通常酸素環境下と比較した場合，γ線 10Gy 照射後の細胞生存率が高いことが確認できた。また，MDA-MB-231 細胞株では，通常酸素環境下で GLIS1 強制発現した細胞株について解析した結果，コントロール細胞と比較した場合，GLIS1 強制発現細胞では γ線 5Gy および 10Gy 照射後の生存率が高く，GLIS1 の発現は高線量の放射線に</p>			

において抵抗性を示すことが解明された。

5) 乳がん患者の予後と検体マイクロアレイの公共データベース解析から、エストロゲン受容体陰性や **Histological gradeIII** 乳がん細胞の **GLIS1** 発現が高い患者の予後は明らかに不良であり、進行性の乳がん患者の生存期間の短縮に影響を与える可能性が示唆された。

6) 遺伝子発現の大規模測定データの比較ウェブツールにおいて、**GLIS1** は他の低酸素誘導性転写因子に比べて、ヒト成人正常細胞での発現量が特に少ない事が明らかになり、副作用の少ないがん治療標的となり得る可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は **GLIS1** の乳がん細胞における機能役割を明らかにし、将来的な乳がん治療の分子標的薬の開発に向けて、今後のがん研究の発展に寄与するところ大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が島本和美に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。