

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (歯学)	氏名	奥田 哲史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Dexamethasone resets stable association of nuclear Snail with LSD1 concomitant with transition from EMT to partial EMT (デキサメタゾン)は EMT から partial EMT への移行に付随して核内 Snail と LSD1 の会合をリセットする)			
論文審査担当者			
主査	教授	宮内睦美	印
審査委員	教授	柴 秀樹	
審査委員	准教授	飛梅 圭	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>口腔扁平上皮癌の進展は, 癌細胞の上皮内から間質への局所浸潤に始まり, 脈管内移動を経て転移巣形成という経過を辿る. 上皮間葉転換(Epithelial to Mesenchymal Transition, 以下, EMT)は, 上皮細胞が可逆性に間葉様細胞に転換する生理的プログラムであり, 癌細胞は浸潤・遠隔転移する過程でこのプログラムを利用する. 近年, EMT は単純な上皮・間葉の 2 極だけではなく, 癌細胞が上皮形質と間葉形質を兼ね備えた中間的なステージが存在することが報告されてきた. これは partial EMT(以下, pEMT)と呼ばれ, 着目されている. さらに, EMT による間葉形質獲得後でも間葉上皮転換 (Mesenchymal to Epithelial Transition, 以下, MET)により上皮形質への逆戻りすることが注目されている. その多段階的かつ可逆的な性質ゆえ Epigenetic なメカニズムを介して EMT が調節されている可能性が考えられる. <i>Snail</i> は EMT 誘導性転写因子 Snail をコードする遺伝子で, Snail 標的遺伝子の転写抑制にはヒストンデメチラーゼ LSD1 とのクロマチン上での複合体形成が重要な役割を果たしている. 本論文では, pEMT-EMT の状態が LSD1 と Snail の複合体形成を通じて調節される可能性について検討を行った.</p> <p>結果を以下に示す.</p> <ol style="list-style-type: none"> OM-1 における外来性 <i>Snai1</i> は安定した pEMT サブクローン pEMT OM-1^{<i>Snail</i>} を誘導した. pEMT OM-1^{<i>Snail</i>} からシングルセルクローニング法により EMT サブクローン EMT OM-1^{<i>Snail</i>} を誘導した. デキサメタゾンの長期的な添加は EMT OM-1^{<i>Snail</i>} を pEMT 状態に逆行させ, これはグルココルチコイド受容体阻害剤により阻害できた. Snail と LSD1 の共局在の数を近接ライゲーションアッセイ(PLA)にて視覚化した. EMT OM-1^{<i>Snail</i>} では pEMT OM-1^{<i>Snail</i>} に比べて Snail-LSD1 複合体の数が有意に増加した. デキサメタゾンにより EMT から pEMT へ逆戻りすることで Snail と LSD1 複合体は減少した. Snail と LSD1 の複合体の数は pEMT と EMT の状態を表した. Snail とヒストンタンパクの PLA により, Snail 結合クロマチン領域のヒストンメチル化を視覚化した. デキサメタゾンにより, Snail 結合クロマチン領域でのヒストンのメチル化の改変が起き, H3K4me2, H3K9me2 は減少, H3K9me1 は増加した. <p>以上の結果より, Snail によって誘導された pEMT-EMT の状態は行き来することができ, それには Snail と LSD1 の会合とヒストンのメチル化の変動が伴うことが明らかとなった. また, デキサメタゾンによって Snail と LSD1 の会合はリセットされると考えられた.</p>			

本論文は, Snail と LSD1 の会合の数が増加することで Snail 結合クロマチン領域のメチル化修飾が改変され, pEMT と EMT のエピジェネティックな制御をしている可能性を示した. 本論文に示された結果は, EMT プログラムを利用した口腔癌の浸潤・転移を制御する治療法の開発につながる可能性が期待できる.

よって審査委員会全員は, 本論文が申請者に博士(歯学)の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた.