伊東史学 学位請求論文

審査要旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

 委員長
 教授
 國安弘基

 論文審査担当者
 委員
 教授
 吉川公彦

 委員(指導教員)
 教授
 小林 浩

## 主論文

The HNF-1β-USP28-Claspin pathway upregulates DNA damage-induced Chk1 activation in ovarian clear cell carcinoma.

卵巣明細胞癌において HNF-1  $\beta$  -USP28-Claspin pathway は DNA 損傷による Chk1 活性化を促進する

Fuminori Ito, Chiharu Yoshimoto, Yuki Yamada, Tamotsu Sudo, Hiroshi Kobayashi..

Oncotarget. 2018 Apr 3;9(25):17512-17522.

## 論文審査の要旨

卵巣明細胞癌は内膜症性嚢胞との関連が強く、抗癌剤への抵抗性が高いことから難治とされている。しかし、その抗癌剤抵抗性の分子機序は不明な点が多い。本研究では、明細胞癌に特異的に発現している転写因子HNF-1βの下流因子を検索することで抗癌耐性機構を検討した。

HNF-1  $\beta$  陽性ヒト明細胞癌細胞株とその HNF-1  $\beta$  ノックダウン株を比較すると、HNF-1  $\beta$  陽性株では G2/M 期作用性抗癌剤であるブレオマイシン処理により G2/M チェックポイントタンパクである chk1 が活性化され G2 arrest が誘導されていた。このとき chk1活性化タンパクである claspin の発現がユビキチン分解の低下を介して亢進されていた。さらに、claspin をユビキチン化する USP28 は HNF-1  $\beta$  陽性株で高発現していた。このことから、HNF-1  $\beta$  による USP28 過剰発現が claspin タンパクレベルを増加し chk1 活性化を介して G2 arrest を惹起することで、抗癌剤耐性を誘導することが示された。

このように、 $HNF-1\beta$  -USP28-claspin-chk1 経路が明細胞癌の薬剤耐性に強く関与することが示され、とくに癌特異性の高い USP28 が新規分子標的として有用であることが示唆された。卵巣明細胞癌の治療に新たな可能性を示した重要な研究と見なされる。

## 参考論文

1. Search for conditions to avoid parametrectomy during radical hysterectomy for cervical cancer.

Ito F, Sugiura A, Toyoda S, Itani Y, Iwai K, Yamada Y, Tanase Y, Kawaguchi R, Kobayashi H, Kita T.

J Obstet Gynaecol Res. 2019 Jul;45(7):1371-1375.

2. Clinical significance of M2 macrophages expressing heme oxygenase-1 in malignant transformation of ovarian endometrioma.

Yamada Y, Uchiyama T, Ito F, Kawahara N, Ogawa K, Obayashi C, Kobayashi H.

Pathol Res Pract. 2019 Apr;215(4):639-643.

3. Comparison of redox parameters in ovarian endometrioma and its malignant transformation.

Fujimoto Y, Imanaka S, Yamada Y, Ogawa K, Ito F, Kawahara N, Yoshimoto C, Kobayashi H.

Oncol Lett. 2018 Oct;16(4):5257-5264.

4. Discrimination of malignant transformation from benign endometriosis using a near-infrared approach.

Kawahara N, Yamada Y, Ito F, Hojo W, Iwabuchi T, Kobayashi H.

Exp Ther Med. 2018 Mar;15(3):3000-3005.

5. Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis.

Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H.

Reprod Sci. 2017 Nov;24(11):1493-1502.

6. A novel peptide blocking cancer cell invasion by structure-based drug design.

Yamada Y, Kanayama S, Ito F, Kurita N, Kobayashi H.

Biomed Rep. 2017 Sep;7(3):221-225.

7. Skin-mucous membrane disorder and therapeutic effect of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer.

Yamada Y, Kawaguchi R, Ito F, Iwai K, Niiro E, Shigetomi H, Tanase Y, Kobayashi H.

J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jul;43(7):1194-1199.

8. Uterine carcinosarcoma including angiosarcoma: A short case report.

Uchiyama T, Takeda M, Morita K, Nakai T, Takano M, Hatakeyama K, Takahama J, Ito F, Kobayashi H, Ohbayashi C.

Pathol Int. 2016 Oct;66(10):598-599.

9. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes.

Koike N, Higashiura Y, Akasaka J, Uekuri C, Ito F, Kobayashi H.

Mol Med Rep. 2015 Aug;12(2):1611-6.

10. Incidence, diagnosis and pathophysiology of amniotic fluid embolism.

Ito F, Akasaka J, Koike N, Uekuri C, Shigemitsu A, Kobayashi H. J Obstet Gynaecol. 2014 Oct;34(7):580-4.

11. The biology of uterine sarcomas: A review and update.

Kobayashi H, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Koike N, Shigetomi H. Mol Clin Oncol. 2013 Jul;1(4):599-609.

12. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis.

Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Kobayashi H. Oncol Rep. 2013 Mar;29(3):861-7.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに女性生殖器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年9月10日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

学位審査委員

画像診断·低侵襲治療学

教授 吉川公彦

学位審査委員(指導教員)

女性生殖器病態制御医学

教授 小林 浩