

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	加藤 宏章
審査委員	主査 雑賀 隆史 副査 増本 純也 副査 廣岡 昌史 副査 川上 良介 副査 亀井 義明

論文名 LIM1 は子宮内膜癌の悪性化に寄与する

### 審査結果の要旨

子宮体がんに対する新規の分子マーカーや治療標的の同定が望まれている。申請者は、TCGA (The Cancer Genome Atlas) に登録された子宮内膜がん組織の RNA-seq による遺伝子発現プロファイルと比較することで進行期子宮体がんにおいて有意に発現上昇している転写因子 LIM homeobox 1 (LIM1) を候補遺伝子として同定した。子宮内膜がんにおける LIM1 の機能を子宮内膜がん細胞株の Ishikawa 細胞と HEC50B 細胞を用いて、RT-qPCR による LIM1 発現および細胞増殖能の比較を行い、LIM1 高発現であった HEC50B 細胞から LIM1 ノックダウン安定株 (LIM-KD 細胞) を作成し、細胞増殖能、遊走能、浸潤能を対照株と比較解析することで LIM1 発現が腫瘍の増殖と浸潤能に関与する可能性を示した。さらに In vivo での Xenograft モデル解析では、LIM1-KD を移植したマウスで有意に腫瘍重量が減少した。LIM1 による遺伝子発現制御機構を明らかにするために RNA-seq を行い、Control 細胞と比べ LIM-KD 細胞では CREB のリン酸化に関連する一連の遺伝子の発現が低下していることが示され、LIM-KD 細胞および LIM-KD 細胞由来腫瘍ともに CREB のリン酸化の有意な低下が確認された。これらの結果から子宮内膜がんにおける転写因子 LIM1 による遺伝子発現調節が、細胞増殖等の様々な生体反応に働く CREB のリン酸化を通じて腫瘍の悪性化に寄与している可能性を示し、LIM1 が進行期子宮体がんの治療標的分子となりうると考えられた。

公開審査会は、令和4年12月22日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査員から本研究に関する以下のように

- ・ 子宮内膜癌の臨床的背景と治療方針のなかで本研究の位置づけと方向性について
  - ・ また LIM1 を候補遺伝子とした理論的背景と得られた結果からの新しい展開の可能性
  - ・ 正常臓器での LIM1 発現度合いと臓器特異性について
  - ・ LIM1 が CREB リン酸化への direct regulation の可能性の有無と今後の応用について
  - ・ LIM1 ノックダウン cell lines の違いとノックダウン法についての考察
  - ・ in vivo 標本における病理組織像の解釈について
  - ・ Type I 腫瘍と type II 腫瘍の臨床的悪性度の違いと細胞悪性度の関係について
  - ・ LIM1 が独立した予後因子である可能性とそれを検討する方向性について
  - ・ 内分泌依存性腫瘍である細胞培養における女性ホルモンの影響について
- など多数の質問がなされた。

これらの質問に対し申請者は的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。