

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 石 含 笑

論 文 題 目

CEBP γ facilitates lamellipodia formation and cancer cell migration through CERS6 upregulation

(CEBP γ は CERS6 遺伝子の発現上昇を通じてラメリポディア形成とがん細胞遊走を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

近藤 豊 


名古屋大学教授

委員

関 戸 好 孝 


名古屋大学教授

委員

岡 口 歩 

名古屋大学教授

指導教授

鈴 下 洋 

論文審査の結果の要旨





別紙 1 - 2

研究では、CERS6 は、癌細胞の遊走を刺激することにより、肺癌の転移を促進する。根底にあるメカニズムを調べるために、ルシフェラーゼ分析を行い、Y-box をシス作用エレメントとして同定した。並行して、非小細胞肺癌 (NSCLC) 癌患者のデータベース解析をして、CERS6 発現との相関を示すトランス作用因子をスクリーニングした。候補の中で、CCAAT エンハンサー結合タンパク質 γ (CEBP γ) または Y-box 結合タンパク質 1 (YBX1) のサイレンシングが、CERS6 発現レベルを低下させた。肺癌細胞を用いたロックダウン実験により、CEBP γ と YBX1 は、セラミド依存性の膜状仮足形成と遊走活性の寄与していることが明らかとなった。CERS6、CEBP γ 、および YBX1 の mRNA 発現レベルは、臨床腺癌の浸潤性と正の相関があった。これらの結果は、転写因子 CEBP γ および YBX1 が CERS6 発現を介して肺癌遊走促進をする機序を示唆している。これに対して、以下の点を議論した。

1. 申請者の所属するグループで実施した解析においても、CERS6 をロックダウンすると C16 セラミドと C14 セラミドが減少する (C12 セラミドは測定していない) ことが示されている。一方、今回の実験で転写因子をロックダウンした場合には、C16 セラミドの低下のみが観察された。この理由として、一つは転写因子の作用がセラミド合成に対して間接的であることが挙げられる。また、セラミド減少が観察される膜状仮足部分が細胞のごく一部であるのに対して、MS においては全細胞抽出液よりのセラミド成分を分析しているため、現在一般的に用いられるセラミド測定方法が感度的に至適でない可能性もある。
2. CERS6 発現の調節メカニズムを解明するために、予測アルゴリズムを使用して、CERS6 を標的する miRNA をピックアップした。有意な統計的差を持って予測された 6 遺伝子中、5 つが臨床サンプルで検出された。そのうち、miR-101 のみが CERS6 との明らかな負の発現相関をしめした。一方、他の miRNA ではそのようなパターンは観察されなかった。この解析結果に基づき考察すると、miR-101 以外の miRNA が CERS6 の発現調節に関わる可能性は低いと考える。
3. セラミドまたはセラミドパネルの組み合わせは、単独あるいは他の脂質またはサイトカインとの組み合わせで、疾患バイオマーカーとなる可能性が示唆されている。関連して、同じセラミドファミリー脂質であるスフィンゴミエリン、およびリゾホスファチジルエタノールアミンからなる脂質パネルが、進行直腸癌患者の術前化学放射線療法に対する反応を予測すると報告されている。このように、セラミドファミリー脂質レベル測定は、個別化医療に貢献する可能性を有するが、現在のところ実臨床で使われてはいない。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	石 含 笑
試験担当者	主査	近藤 豊		副査 ₁
				関戸好孝 
	副査 ₂	田口 歩		指導教授
				鈴木 洋 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CERS6酵素は、C12、C14、およびC16セラミドのアシル鎖組成を決定する。CERS6をロックダウンした後、これら3つのセラミドすべての発現レベルは変化するか？ 2. microRNA101以外に、CERS6をターゲットとするmicroRNAはありますか？ 3. CERSファミリーまたはその製品であるセラミドはどのように臨床に適用されますか？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子腫瘍学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				