論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	中村　加奈子

論文審査担当者　　主　査　産婦人科学　青　木　大　輔
病理学　金　井　弥　栄　　産婦人科学　田　中　　守
先端医科学　河　上　　裕
学力確認担当者：　　審査委員長：金井　弥栄
試問日：平成３０年　１月２６日

（論文審査の要旨）

論文題名：SIM2l attenuates resistance to hypoxia and tumor growth by transcriptional suppression of *HIF1A* in uterine cervical squamous cell carcinoma
（子宮頸部扁平上皮癌においてSIM2lは*HIF1A*の転写を抑制することにより低酸素抵抗性および腫瘍増殖を抑制する）

本研究では、子宮頸部扁平上皮癌患者において転写因子single-minded homolog 2（SIM2）long isoformが放射線治療感受性マーカーとなるかを検討した。SIM2の低発現は有意に予後が不良であり初回治療に対し抵抗性であることをTCGAデータベースによって確認し、SIM2の低発現はhypoxia-inducible factor 1A（HIF1A）の発現を亢進させ放射線治療抵抗性・腫瘍増殖促進に寄与する一方で、SIM2lの過剰発現は血管新生や腫瘍増殖を抑制することが示された。

審査では、まずSIM2 long isoform（SIM2l）とshort isoform（SIM2s）の違いについて問われ、SIM2sはSIM2lのC末端が短いスプライスバリアントであり、癌の分野ではSIM2sに関しては腫瘍増殖促進に関与するといった報告が散見されるがSIM2lの役割に関する報告はほとんどないと回答された。SIM2のノックダウンの実験ではSIM2sもノックダウンしているのかと問われ、SIM2lを特異的にノックダウンすることが困難でありSIM2sも同時にノックダウンされてしまうためSIM2l過剰発現株によってSIM2lの機能を評価したと回答された。SIM2lがHIF1Aの転写を直接制御しているか評価したかと問われ、HIF1Aのプロモーター領域にSIM2の結合部位が存在することを確認しCHIP assayを試みたが、結合部位がHIF1Aのプロモーター領域の-5000bp以上上流に存在しており現在のところ証明に至っておらず今後の検討を要すると回答された。ヌードマウス皮下移植腫瘍を用いた免疫組織化学の実験ではHIF-1αの発現が不均一に分布している点の解釈を問われ、HIF-1αは低酸素環境下で発現が誘導され正常酸素状態ですみやかに分解されることから、移植腫瘍内の不均一な酸素環境がHIF-1αの不均一分布を生じたと考察されると回答された。また、SIM2lの発現レベルによって治療法は変えるべきかとの問いに対して、SIM2lの低発現患者はHIF1Aの誘導を介した血管新生促進とともに腫瘍増殖も促進し放射線治療に抵抗群であると考えられるため、SIM2lの低発現患者に対しては血管新生阻害薬を新たな治療法として提案できる可能性があると回答された。実際に放射線療治療前の子宮頸部扁平上皮癌患者の検体を用いた免疫組織化学によりSIM2lの発現を評価し予後を検討することが、臨床応用のための今後の重要な課題であると指摘された。

以上、本研究には検討すべき課題を残しているものの、臨床的にはSIM2lが子宮頸部扁平上皮癌患者の放射線治療感受性マーカーとなり、SIM2lの発現の程度は治療選択に際して重要な情報を提供できることが示唆され有意義な研究であると評価された。