

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	中村 加奈子
主 論 文 題 名				
SIM21 attenuates resistance to hypoxia and tumor growth by transcriptional suppression of <i>HIF1A</i> in uterine cervical squamous cell carcinoma (子宮頸部扁平上皮癌においてSIM21は <i>HIF1A</i> 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)				
(内容の要旨)				
<p>進行子宮頸癌において化学放射線療法はもっとも重要な治療戦略であるが、治療効果を予測する有用なバイオマーカーは存在せず、治療抵抗性をきたすメカニズムも不明である。本研究において転写因子single-minded homolog 2 long isoform (SIM21)に着目し、子宮頸部扁平上皮癌における機能を評価し、放射線治療に対する感受性予測マーカーとなるか検討した。SIM2はbHLH-PASファミリーの一つであり、long isoformとshort isoformがあり、SIM2 short isoform (SIM2s)は大腸癌においてアポトーシス抑制に関与し、乳癌では上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) を促進するなど、癌によってその機能は様々である。しかしながら、癌におけるSIM21の機能に関する報告はほとんどない。TCGA及びGEOのデータベースを用いた解析を行ったところ子宮頸部扁平上皮癌患者においてSIM2の低発現は予後不良と関連した。また、放射線治療後にSIM21の発現が低下したことから、SIM21低発現腫瘍は放射線に対する抵抗性が高いために予後不良と相関すると予測された。さらに、子宮頸部扁平上皮癌細胞株においてSIM2のノックダウンは二次元培養下で<i>HIF1A</i>と<i>HIF1A</i>が制御している遺伝子 (<i>VEGFA</i>, <i>BNIP3</i>など)の発現を亢進し、低酸素条件下のアポトーシスを抑制するほか、三次元培養下で細胞増殖の促進、酸化ストレスへの抵抗性亢進、放射線への抵抗性亢進をきたすことがわかった。さらに、SIM2のノックダウンはマウスのゼノグラフトモデルにおいてHIF-1<math>\alpha</math>の発現と血管新生を促進し腫瘍増殖を促進した。一方で、SIM21の過剰発現はマウスのゼノグラフトモデルにおいて腫瘍増殖を抑制することが判明した。</p> <p>これらのデータから、子宮頸部扁平上皮癌においてSIM21は<i>HIF1A</i>の転写を制御することにより放射線感受性を促進するため、SIM21は放射線治療の感受性マーカーとなることが示唆され、抗血管新生治療はSIM21の低発現患者において有用な治療戦略であることと考えられた。</p>				