

氏名	ふくい しほ 福井 志保
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 1223 号
学位授与の日付	2020 年 3 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The proteasome deubiquitinase inhibitor bAP15 downregulates TGF- β /Smad signaling and induces apoptosis via UCHL5 inhibition in ovarian cancer (卵巣癌において脱ユビキチン化酵素阻害剤 bAP15 は UCHL5 阻害を介して TGF- β / Smad シグナル伝達を下方制御しアポトーシスを誘導する)
指導教員	講師 長阪 一憲 (板橋・産婦人科学講座)
論文審査委員	主査 教授 梁 善光 (ちば・産婦人科) 副査 准教授 渡邊 清高 (板橋・内科) 副査 講師 土谷 聡 (溝口・産婦人科)

論文審査結果の要旨

学位審査論文の題名 (英文 I F : 5.168) : The proteasome deubiquitinase inhibitor bAP15 downregulates TGF- β /Smad signaling and induces apoptosis via UCHL5 inhibition in ovarian cancer は *Oncotarget* 第 10 巻 57 号 5932-5948 頁 2019 年に掲載された共著論文である。本研究については、帝京大学医学部倫理委員会承認済みである。

ユビキチンプロテアソーム経路は真核生物におけるタンパク質分解経路である。近年、この経路を阻害する脱ユビキチン化酵素 DUB (deubiquitinase) 阻害剤が乳癌・前立腺癌および多発性骨髄腫に対する新規の治療標的として注目されている。また、DUB である USP14、UCHL5 の両者を阻害する薬剤である VLX1570 は固形癌に対する臨床試験が行われている。

しかしながら卵巣癌におけるユビキチンプロテアソーム経路の関連、さらには UCHL5 の発現と予後に関しての知見はない。本研究は、卵巣癌における UCHL5 発現との予後との関連を明らかにし、関連がある場合にはさらに DUB 阻害による抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo* にて評価することを目的とし、その結果によっては卵巣癌に対する新しい創薬治療の可能性を探ろうとするものである。

本研究の結果として、①卵巣癌の予後を UCHL5 の発現様式の違いならびに TP53 変異の有無に分けて疫学的に解析し、UCHL5 mRNA 高発現群で PFS が低下する傾向にあること、TP53 変異の有無で分けた場合、変異のある TP53 をもつ卵巣癌では、UCHL5 mRNA 高発現群で有意に PFS は低下することを明らかにした。②2 種の選択的 DUB 阻害薬 bAP15、IU1 を用いて複数の卵巣癌細胞株の増殖パターンを複数の手法で分析することにより、UCHL5 阻害による TP53 変異株での細胞増殖抑制効果 (G2/M での細胞周期停止、有意なコロニー形成制御、アポトーシス誘導) を証明した。③そのメカニズムを解明するため、卵巣癌の転移能・浸潤能獲得に重要とされる TGF β /Smad 経路に着目した検討では、UCHL5 阻害による TGF β /Smad 経路での Smad2/3 タンパク質の脱リン酸化を誘導することを明らかにした。④最後に *in vivo* での TP53 変異株由来の腫瘍に対する UCHL5 阻害剤の抗腫瘍効果についても証明した。

このことから、TP53 に変異を有する卵巣癌においては UCHL5 発現依存的な TP53 制御メカニズムがあり、特に UCHL5 に対する阻害が抗腫瘍効果に影響しており、また UCHL5 阻害により TGF β /Smad 経路を負に制御することでアポトーシスが誘導されたことを証明できたわけであり、これらは新知見である。

本研究の限界は動物実験モデルでの検証にとどまっている点であり、これらの作用メカニズムの分子生物学的解明についてはさらに検討が必要と思われる。しかしながら、これらの問題点をクリアしていけば、次の段階として実際のヒト卵巣癌での DUB 阻害剤の実臨床へ応用可能性を探る目的で、UCL5 の TP53 変異を有する卵巣癌における大規模な前向き研究が期待される。

これらのような今後の課題はあるが本研究の価値はきわめて高い。また、申請者は 2019 年 12 月 19 日におこなわれた学位論文審査にて、当該領域に関して十分な知識・経験を有していると判定した。その結果、学位授与可と考える。