



Tumorigenic activation around HPV integrated sites in head and neck squamous cell carcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 美馬, 勝人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004353

論文審査の結果の要旨

ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) の患者数は増加傾向にある。HPV のヒトゲノムへの挿入は HPV ゲノムと挿入周辺ゲノム領域の増幅を引き起こしがん遺伝子の発現増加を引き起こすが、挿入に伴う網羅的な転写制御異常については良く分かっていない。申請者は HPV 陽性 HNSCC の治療標的探索のため、がん関連遺伝子転写制御異常のメカニズムについて特にエピゲノムに着目して調べた。本研究は千葉大学の生命倫理審査委員会で承認を得て行った。

実験方法として申請者は、臨床検体の遺伝子発現状態を TCGA データベースから調べ、その状態を再現していた細胞株で RNA シーケンスによる遺伝子発現解析を行った。その中で異常な転写活性化を示していたがん関連遺伝子を同定し、CHIP-seq や Hi-C 解析を用いた機能解析を実施し、自験 HNSCC 症例でも遺伝子発現解析を行った。それら遺伝子群の転写を制御する活性エンハンサー候補部位を細胞株で同定し、ゲノム編集で活性エンハンサー部位を削除することで異常な転写活性化が実際に抑えられるかを調べた。

結果として申請者は、HPV 陽性 HNSCC の臨床検体で HPV 挿入部位近辺の遺伝子が遺伝子増幅領域外まで発現亢進したことを示した。細胞株 UPCI-SCC-090 で挿入 HPV と空間的近接関係をとる宿主ゲノム領域内では活性エンハンサーが増加、集簇しスーパーエンハンサー (SE) を形成していた。挿入 HPV 近接領域における UPCI-SCC-090 特異的 SE の標的として最も発現亢進していた inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3 (*ITPR3*) に着目した。siRNA によるノックダウンで細胞増殖抑制、CRISPR/Cas9 によるエンハンサー削除実験によって *ITPR3* 遺伝子の発現低下と細胞増殖抑制、自験症例でも同遺伝子の発現亢進を証明した。同様の増幅領域外までに広がる転写異常は他の複数の細胞株でも見られた。

審査委員会では、HPV 陽性 HNSCC において、CRISPR/Cas9 ベース創薬の新たな治療標的となりえる SE を発見し、挿入 HPV 近接領域の遺伝子増幅部位の外まで広がるエピゲノム制御機構を解明した申請者の研究結果を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 瀬藤 光利

副査 岩下 寿秀

副査 才津 浩智