

堀田享佑 学位論文審査要旨

主査 汐田剛史
副主査 久留一郎
同 中村貴史

主論文

lncRNA UCA1-mediated Cdc42 signaling promotes oncolytic vaccinia virus cell-to-cell spread in ovarian cancer

(lncRNA UCA1の介するCdc42シグナルは卵巣癌における腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの細胞間拡散を促進する)

(著者：堀田享佑、黒崎創、中武大夢、桑野望、大石徹郎、板持広明、佐藤翔、河野博通、伊藤麻衣、長谷川幸清、原田省、中村貴史)

令和元年 Molecular Therapy Oncolytics 13巻 35頁～48頁

参考論文

1. Partial deletion of glycoprotein B5R enhances vaccinia virus neutralization escape while preserving oncolytic function

(糖タンパク質B5Rの部分的欠失は、腫瘍溶解機能を維持しつつワクシニアウイルスの中和回避を強化する)

(著者：中武大夢、黒崎創、桑野望、堀田享佑、伊藤麻衣、河野博通、岡村智崇、長谷川幸清、保富康宏、中村貴史)

令和元年 Molecular Therapy Oncolytics 14巻 159頁～171頁

2. Long noncoding RNA UCA1 enhances sensitivity to oncolytic vaccinia virus by sponging miR-18a/miR-182 and modulating the Cdc42/filopodia axis in colorectal cancer

(長鎖ノンコーディングRNA UCA1は大腸癌においてmiR-18a/miR-182のスポンジとしての機能とCdc42/フィロポディア軸の調節により、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスに対する感受性を増強する)

(著者：堀田享佑、黒崎創、中武大夢、伊藤麻衣、河野博通、中村貴史)

令和元年 Biochemical and Biophysical Research Communications 516巻
831頁～838頁

学位論文要旨

lncRNA UCA1-mediated Cdc42 signaling promotes oncolytic vaccinia virus cell-to-cell spread in ovarian cancer

(lncRNA UCA1の介するCdc42シグナルは卵巣癌における腫瘍溶解性ワクシニアウイルスの細胞間拡散を促進する)

癌ウイルス療法は、癌細胞だけで増殖するように遺伝子改変を行ったウイルスを用いる癌治療法である。腫瘍溶解性ワクシニアウイルス (Oncolytic Vaccinia virus, OVV) は、多くの非臨床試験、臨床試験から癌治療における有効性と安全性が報告されている。しかし、治療効果には個人差があるため、OVVの治療効果を予測するバイオマーカーの同定が急務である。本研究では、urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1) がOVVのバイオマーカーとして有用であることを示した。さらに、OVVの治療効果に対するUCA1の制御機構の検討を行った。

方法

ヒト卵巣癌株であるパクリタキセル耐性株 (KFTX) とパクリタキセル非耐性株 (KFlow) におけるOVVの溶解能に大きな違いがあることに着目し、これらの細胞株間でマイクロアレイ解析を行い、バイオマーカーの候補遺伝子を抽出した。初代培養癌細胞を含む8種類の卵巣癌細胞におけるOVVの溶解能とUCA1の発現を比較した。KFTXとKFlowの腹膜播種モデルマウスを作製し、OVVの治療効果とUCA1のバイオマーカーとしての有用性を調べた。また、UCA1の安定発現株を作製し、OVVの感染能、複製能、細胞間伝播能を比較した。KFTXとKFlowにおいてGene Ontology解析と免疫蛍光染色解析を行い、UCA1の下流の分子を同定した。

結果

KFTXとKFlowのマイクロアレイ解析から変動の大きかった上位10種の候補遺伝子を抽出した。さらに、候補遺伝子の中で最もOVVの腫瘍溶解能との相関性が確認されたUCA1を選択した。卵巣癌細胞株8種類においても、UCA1の発現とOVVの腫瘍溶解能との相関性が確認された。腹膜播種モデルマウスにおいて、UCA1の高発現がOVVの治療効果を有意に促進した。加えて、UCA1はOVVの感染能、複製能には影響を与えず、細胞間伝播能のみを制御していることが認められた。細胞間伝播能の機序として、UCA1がCdc42の活性化を介し、フィロポデ

ィアと呼ばれる細胞突起を増加させ、OVVの細胞間伝播を促進していることが認められた。

考 察

UCA1が卵巣癌において、予後不良マーカーとして報告されている。また、本研究で、UCA1の高発現は抗癌剤耐性能や浸潤能を増強することが示された。さらに、UCA1の発現とOVVの細胞間伝播能、すなわち腫瘍溶解能との相関性が確認された。したがって、UCA1は卵巣癌の悪性度の診断だけでなく、OVVのバイオマーカーとして有用であることが示唆された。また、OVVが感染した細胞では、ウイルスA36蛋白が細胞内のCdc42を活性化することによって、アクチンテールを誘導し、細胞間伝播を促進することが報告されている。しかしながら、ウイルス側の因子ではなく、宿主側の因子によって、OVVの細胞間伝播能が促進されることは報告されておらず、OVVの抗腫瘍効果を予測する上において重要な知見につながると考えられる。

結 論

卵巣癌において、UCA1はCdc42を介してフィロポディア形成能を促進し、OVVの細胞間拡散能を促進することが示された。