

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	第 501 号	氏 名	Jin Shengjian
審 査 委 員	主 査 山本 朗仁 副 査 住友 倫子 副 査 吉村 弘			

題 目

Involvement of the OTUB1-YAP1 axis in driving malignant behaviors of head and neck squamous cell carcinoma

(OTUB1-YAP1経路の頭頸部扁平上皮癌の悪性化への関与)

要 旨

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) の分子メカニズムを理解することは、有効な治療法開発に重要と考えられる。脱ユビキチン化酵素 (DUB) は、ユビキチン鎖を基質タンパク質から切り離すことによりユビキチン分解を抑制する酵素で、ユビキチン-プロテアソーム細胞経路において中心的役割を果たしている。DUBは、その構造的な利点から癌治療の潜在的な標的となりうると考えられている。本研究では、DUBsのうちHNSCCにおける潜在的な治療標的を同定することを目的に、*in silico*解析に加えて、*in vitro*および*in vivo*実験を行った。まず、TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースからHNSCC患者のRNAシーケンシングデータと臨床情報を用いて、予後不良に関連するDUBを探索した。HNSCC患者では、スクリーニングされたDUBの中で、USP10、USP14、OTUB1およびSTAMBPが予後不良と関連した。これらDUBの過剰発現HNSCC細胞を作製し、増殖、浸潤、ヌードマウスにおける造腫瘍性を検討したところ、OTUB1が最も顕著に増殖、浸潤、ヌードマウスにおける造腫瘍性を示した。そこで、OTUB1の基質タンパク質を過去の文献から抽出し、TCGAデータベースからOTUB1の高発現症例において、高いタンパク質発現を示すものを基質タンパク質候補として、YAP1を同定した。OTUB1は、YAP1を安定化させ、核内移行したYAP1が増殖・浸潤を促進した。

以上の結果から、OTUB1がYAP1タンパク質を安定化させることにより、HNSCCの進行に重要な役割を果たすことを明らかにした。本研究は、OTUB1-YAP1 axisが新たなHNSCCの治療標的となりうることを示唆するものである。本研究成果は歯科医学の発展に寄与するものであり、本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。