

論文審査の要旨

報告番号	総研第 440 号	学位申請者	米盛 圭一
審査委員	主査	中川 昌之	学位
	副査	井戸 章雄	副査
	副査	古川 龍彦	副査
			博士 (医学)
			橋口 照人
			上野 真一

The microRNA expression signature of pancreatic ductal adenocarcinoma by RNA sequencing: anti-tumor functions of the *microRNA-216* cluster

(次世代シーケンサーを用いた膵癌における microRNA 発現プロファイルの作成 ; *microRNA-216* クラスターの腫瘍抑制効果について)

膵癌は非常に予後の悪い悪性腫瘍の一つである。近年開発が盛んな分子標的薬の治療効果も得られておらず、膵癌の悪性度に関する新たな分子ネットワークの解明が必要である。近年、non-coding RNA の一つである microRNA (miRNA) は、その発現異常が癌の発生・進展・転移に関与する事が報告されている。今回申請者らは、次世代シーケンサーを用いた膵癌 7 検体、正常膵 4 検体から miRNA 発現プロファイルを作成し、クラスターを形成する 4 種類の miRNA (*miR-216a-5p/miR-216a-3p*, *miR-216b-5p/miR-216b-3p*) の発現が膵癌組織で顕著に抑制されている事を示した。また、これら miRNA の機能解析と miRNA が制御する分子経路の探索を行った。その結果、以下の知見が得られた。

- 膵癌の 24 例の臨床検体・2 つの細胞株において、*miR-216a-5p/3p*, *miR-216b-5p/3p* の発現は定量的 PCR の結果著明に低下していた。
- これらの microRNA の発現は運動、浸潤を抑制し、全て腫瘍抑制 microRNA として機能していた。
- miR-216* クラスターの中で、これまでは機能せずに分解するとされていた passenger 領域である *miR-216b-3p* が最も強い腫瘍抑制効果を示した。
- miR-216b-3p* の発現データとデータベースを用いた解析から 20 個の *miR-216b-3p* の標的候補遺伝子を同定し、さらにレポーターアッセイで *FOXQ1* が *miR-216b-3p* で抑制されることを確認した。
- 手術検体 35 例の免疫染色の結果から、*FOXQ1* は膵癌では癌部で発現が高く、また *FOXQ1* 高発現群は有意に予後不良であった。
- FOXQ1* の膵癌細胞株のノックダウンの結果から、細胞の遊走能と浸潤能に強く関わっていた。

本研究によって、次世代シーケンサーを用いた膵癌 microRNA 発現プロファイルから、passenger 領域を含めた *miR-216* ファミリーが腫瘍抑制型 microRNA として機能していることがわかった。また、passenger 領域である *miR-216b-3p* と、その標的遺伝子である *FOXQ1* が関与する経路は膵癌の悪性度に関して重要な経路であった。今後、本プロファイルで挙げた microRNA をさらに解析することで、膵癌の悪性度に関わる機構の解明と、その先の治療のターゲット検索につながる可能性がある。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。