

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第	502 号	学位申請者	伊地知 徹也
審査委員	主査	中川 昌之	学位	博士 (医学)
	副査	井戸 章雄	副査	橋口 照人
	副査	古川 龍彦	副査	吉本 幸司

Molecular pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma: impact of passenger strand of pre-miR-148a on gene regulation

(膵管腺癌における分子病態 : pre-miR-148a のパッセンジャー鎖が遺伝子調節に及ぼす影響)

膵管腺癌 (PDAC) は最も予後不良な難治癌の一つである。現在、集学的治療が進められているが、分子標的薬を含めて効果的な化学療法は確立しておらず、治療に繋がる新規膵癌分子ネットワークの解明が急務である。本研究は癌抑制型マイクロ RNA を起点として標的遺伝子・標的経路を見出すこと目的とした。

当教室で作成したマイクロ RNA 発現プロファイルより、miR-148a-5p/3p が膵癌抑制型マイクロ RNA であることを証明し、その標的遺伝子および下流の遺伝子群を探求した。マイクロ RNA、標的遺伝子の発現解析には膵癌臨床検体 30 症例を用い、機能解析には PDAC 細胞株 2 種を用いて検証した。予後解析には The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースを用いた。標的遺伝子検索にはアレイ解析を行った。

その結果、以下の知見が得られた。

- 膵癌の臨床検体、細胞株において miR-148a-5p/3p の発現低下を認め、膵癌抑制効果を示した。
- miR-148a-5p の標的遺伝子として 6 個の遺伝子を同定し、PHLDA2、LPCAT2、AP1S3 は膵癌の予後不良因子だった。同様に、miR-148a-3p の標的遺伝子として 9 個の遺伝子を同定し、SMS、ENDOD1、UHMK1 は膵癌の予後不良因子だった。
- miR-148a-5p の標的遺伝子として PHLDA2 を見出し、PHLDA2 は膵癌において癌促進遺伝子として機能していることを *in vitro* で証明した。更に、PHLDA2 の膵癌における機能は miR-148a-5p が直接結合することで制御されていた。
- PHLDA2 の下流遺伝子を検索したところ、12 個の膵癌の予後に関わる遺伝子を同定し、膵癌の重要な経路を見出す可能性が示唆された。

本研究ではマイクロ RNA 発現プロファイルを用いて miR-148a-5p/3p が膵癌抑制型 microRNA であることを証明し、膵癌の予後に関わる標的遺伝子群を見出した。従来機能を持たないとされているパッセンジャー鎖の miR-148a-5p は PHLDA2 を標的の一つとしており、PHLDA2 は膵癌において癌促進遺伝子として機能していることを証明した。Pre-miR-148a (miR-148a-5p/3p) を起点とした機能性 RNA ネットワークを解析し、膵癌の悪性に関わる経路を探求できたことは非常に興味深い。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。