

論文審査の要旨

報告番号	総研第 529 号	学位申請者	KHALID MUHAMMAD
審査委員	主査	古川 龍彦	学位 博士 (医学)
	副査	中川 昌之	副査 橋口 照人
	副査	武田 泰生	副査 上野 真一
<p>Gene Regulation by Antitumor <i>miR-204-5p</i> in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: The Clinical Significance of Direct RACGAP1 Regulation</p> <p>(癌抑制型マイクロRNA (<i>miR-204-5p</i>) が制御する膵臓癌 : RACGAP1 の臨床的意義)</p> <p>癌抑制型マイクロRNA である <i>miR-204-5p</i> はいくつかの癌で報告されているが、膵臓癌での <i>miR-204-5p</i> の制御に関しては不明である。申請者らは <i>miR-204-5p</i> の癌抑制の役割を検討し、膵臓癌の発癌を含めて、<i>miR-204-5p</i> が制御する癌遺伝子群を同定することを目的とした。当施設で切除された膵臓癌 24 例と、コントロールとして非癌部の 17 個の膵組織が用いられた。遺伝子発現は膵組織から total RNA を抽出し、パラフィン包埋切片を用いて免疫組織染色を施行した。また SW1990 と PANC1 の 2 つの cell line を使用した。機能解析として、XTT assay, invasion assay, migration assay を施行した。RACGAP1 の発現に関しては、western blot と免疫組織染色を抗 RACGAP1 抗体を用いて施行した。膵臓癌の <i>miRNA</i> の臨床的意義を調べるために、TCGA database が用いられ、遺伝子発現と臨床データは cBioPortal と OncoLnc から得た。その結果以下の知見が得られた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>miR-204-5p</i> の発現を正常膵組織 (n=17)、膵臓癌組織 (n=24)、cell line (n=2) で調べた結果、膵臓癌組織で有意に低下しており、cell line でも正常組織より発現が低下していた。 2) <i>miR-204-5p</i> の過剰発現によって膵癌細胞の増殖は影響されなかったが、<i>miR-204-5p</i> は遊走能と浸潤能を有意に阻害した。 3) <i>miR-204-5p</i> の発現低下は 7 個の過剰発現する遺伝子 (RACGAP1, DHRS9, AP1S3, FOXC1, RHBDL2, MUC4 and PRR11) と有意な関連がみられ、これらの遺伝子の高発現は予後不良であった。 4) <i>miR-204-5p</i> と RACGAP1 の発現は逆相関がみられた。RACGAP1 の発現に着目して臨床病理学的因子との関係を調べた結果、RACGAP1 の高発現群では有意に再発の割合が高かった。また、RACGAP1 の発現は独立した予後因子であった。 5) RACGAP1 の下流遺伝子を同定した結果、12 個の高発現遺伝子 (MMP28, CEP55, CDK1, ANLN, S100A14, SLC6A14, TRIM29, TMPRSS4, SERPINB3, CAPN8, MELK, FAR2) が TCGA 解析により、有意に予後と関連することがわかった。 <p><i>miR-204-5p</i> は膵臓癌組織では低発現であり、癌抑制性 <i>miRNA</i> として作用していた。<i>RACGAP1</i> は <i>miR-204-5p</i> によって直接的に制御され、<i>RACGAP1</i> の高発現は膵臓癌患者の予後不良因子であった。<i>RACGAP1</i> の過剰発現を抑制すると、膵癌細胞株で遊走能と浸潤能を抑制したことから、膵臓癌の治療標的になる可能性が示唆された。今回、抗腫瘍効果を持つ <i>miRNA</i> に注目し、標的遺伝子を同定した結果は膵臓癌の発癌、進展の機構の一部を明らかにし、新たな治療標的を同定できた、膵臓癌治療への貢献も期待でき、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。</p>			