

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第	551号	学位申請者	福久 はるひ
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	古川 龍彦	副査	井戸 章雄
	副査	吉本 幸司	副査	上野 真一

**Gene regulation by antitumor miR-130b-5p in pancreatic ductal adenocarcinoma: the clinical significance of oncogenic EPS8**

(癌抑制型マイクロ RNA (miR-130b-5p) が制御する膵臓癌・機能性ネットワークの探索: 癌遺伝子 EPS8 の臨床的重要性)

膵臓癌は、診断時に既に切除不能進行癌である場合が多く、生命予後は極めて不良である。本研究では、膵臓癌において発現が抑制されている miR-130b-5p (passenger strand) に着目し、miR-130b-5p の癌抑制機能と、miR-130b-5p が制御する膵臓癌の機能性 RNA ネットワークの探索を行った。当教室の根治手術で得られた膵臓癌組織および非膵臓癌組織から RNA を抽出し、定量 PCR 法により miRNA の発現を確認し、膵臓癌由来細胞株に miRNA および siRNA を核酸導入して細胞の増殖能、遊走能、浸潤能を評価した。その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) miR-130b-5p の発現は、膵臓癌臨床検体で有意に発現が抑制されていた。膵臓癌由来細胞株 (PANC-1, SW1990) に、miR-130b-5p を核酸導入し、癌細胞の遊走能・浸潤能の顕著な抑制を認めた。
- 2) miR-130b-5p が制御する癌促進型遺伝子として、103 個の遺伝子を探索し、9 個の遺伝子 (EPS8, ZWINT, SMCA, LDHA, GJB2, ZCCHC24, TOP2A, ANLN, ADCY3) の発現は、膵臓癌患者の予後に影響を与えていた。
- 3) この中で、OncoPrint の解析により EPS8 (Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8) の発現が、膵臓癌患者の予後に最も影響を与えていた。膵臓癌臨床検体において、EPS8 の高発現を確認した。
- 4) siRNA を用いて EPS8 をノックダウンすることで、膵臓癌細胞株の増殖能、遊走能、浸潤能の顕著な抑制を認めた。
- 5) ルシフェラーゼ・レポーターアッセイで、miR-130b-5p が EPS8 の 3' UTR に直接結合することを明らかにした。
- 6) EPS8 が制御する下流遺伝子について探索を行い、MET, HMGA2, FERMT1, RARRES3, PTK2, MAD2L1, FLI1 が、膵臓癌の悪性化に関与していた。

本研究では、miR-130b-5p が癌抑制型 miRNA であることを明らかにした。さらに、miR-130b-5p が直接制御する癌促進型遺伝子として、EPS8 を見出した。本研究で、miR-130b-5p は、miR-130b-3p (guide strand) と共に、膵臓癌細胞で癌抑制機能を有することを初めて明らかにした。癌抑制型 miRNA を起点とした機能性 RNA ネットワークの探索から、膵臓癌の病態に関与する様々な分子の探索が可能であった。本研究は、膵臓癌の分子病態の理解と共に、予後予測マーカーや治療標的分子の探索に有効であるという点においても、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。