

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 604 号	学位申請者	田中 貴子	
審査委員	主査	中川 昌之	学位	博士 (医学)
	副査	古川 龍彦	副査	井上 博雅
	副査	橋口 照人	副査	上野 真一

Molecular pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma: impact of miR-30c-5p and miR-30c-2-3p regulation on oncogenic genes

(膵癌の分子病因：発癌性遺伝子に対する miR-30c-5p と miR-30c-2-3p の影響)

膵癌 (pancreatic ductal carcinoma: PDAC) は膵腫瘍の大部分を占め、最も悪性度の高い癌腫の一つである。この 10 年間で膵癌による死亡数はさらに上昇している。膵癌の特徴として癌細胞の悪性度が高いことに加え、自覚症状に乏しく、診断時にすでに手術適応外となる症例が多く存在する。申請者は RNA シークエンスにより膵癌の miR 発現プロファイルを作成し、膵癌における癌抑制型 miR を明らかにしてきた。申請者は膵癌の有効な治療法の開発と早期診断技術開発のため、癌抑制型 miR を起点とした膵癌の新規分子ネットワークの解明を行った。

本研究では miR-30c-5p (guide strand) および miR-30c-2-3p (passenger strand) に着目し、① miR-30c-5p および miR-30c-2-3p の癌抑制機能を明らかにし、② miR-30c-5p および miR-30c-2-3p の標的分子を探索し、③ miR-30c-5p および miR-30c-2-3p の標的分子の中から膵癌の分子病理に関与する遺伝子を明らかにすることを目的とした。

申請者は、膵癌細胞株に miR-30c-5p および miR-30c-2-3p の核酸導入を行い、細胞増殖能、浸潤能、遊走能を評価した。標的遺伝子の探索は、マイクロアレイ発現解析と公共のデータベース (TargetScanHuman、Gene Expression Omnibus (GEO) database、The Cancer Genome Atlas (TCGA)) を利用し、ゲノム科学的手法で解析した。標的分子の抑制効果は、マイクロ RNA を核酸導入した膵癌細胞株を用い、q-PCR およびウェスタンブロットで確認した。またルシフェラーゼアッセイにより標的遺伝子と miR-30c-2-3p との直接の結合を評価した。標的タンパク質の臨床検体における発現は免疫組織化学染色により評価した。

その結果、以下の知見が得られた。

- ① miR-30c-5p と miR-30c-2-3p は膵癌における癌抑制型マイクロ RNA であることを明らかにした。
- ② miR-30c-5p と miR-30c-2-3p の標的候補分子として 18 種類の分子を同定し、さらにその中で 10 種類の分子 (YWHAZ、F3、TMOD3、NFE2L3、DNDOD1、ITGA3、RRAS、PRSS23、TOP2A、LRRFIP1) は予後予測因子であった。
- ③ 膵癌細胞では、TOP2A は miR-30c-2-3p により直接制御される癌促進分子であることを示した。
- ④ 2 つの転写因子 (HMGB2、SP1) が TOP2A の発現に関与していることを示した。

本研究では、癌抑制型マイクロ RNA である miR-30c-5p と miR-30c-2-3p から TOP2A をふくめ複数の分子を同定した。TOP2A は膵癌患者の予後予測因子であり、治療標的分子となり得る可能性を示した。これらの分子を起点とした解析から、膵癌分子病理の解明が発展することが期待できる。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。