

論文審査の要旨

報告番号	総研第 608 号	学位申請者	岡村 俊介
審査委員	主査	古川 龍彦	学位
	副査	井上 博雅	副査
	副査	武田 泰生	副査
			博士 (医学)
			大塚 隆生
			吉本 幸司

EHHADH contributes to cisplatin resistance through regulation by tumor-suppressive microRNAs in bladder cancer

(シスプラチン耐性膀胱癌における、癌抑制型 microRNA を介した、EHHADH の役割)

切除不能または転移を有する進行性膀胱癌に対する一次治療としてゲムシタビン、シスプラチンによる GC 療法が、二次治療としてメソトレキセート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン、シスプラチンによる MVAC 療法が用いられる。いずれもシスプラチンを中心とした多剤併用化学療法であるが、全生存期間の中央値は 13 か月程度であり、化学療法に対する耐性化が問題となっている。そこで本研究ではヒト膀胱癌細胞株(BOY,T24)からシスプラチン耐性株を樹立し、親株、耐性株で small RNA シークエンス解析を行い、発現が変化している miRNA を検索した。シスプラチン耐性に関与する候補 miRNA をシスプラチン耐性株に形質導入して機能解析を行い、また RNA 次世代シークエンス解析を用いて miRNA の標的遺伝子の検索を行った。si-RNA を用いて miR-486-5p の標的遺伝子の機能解析を行い、標的候補遺伝子のシスプラチン耐性への関与を検討した。これらの解析によりシスプラチン耐性膀胱癌に対する新たな治療法の可能性を検討した。

この結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) シスプラチン耐性膀胱癌細胞株において、親株と比較して miR-486-5p の発現が抑制されており、miR-486-5p を膀胱癌細胞株に核酸導入した結果、癌細胞の増殖、遊走、浸潤を抑制し、シスプラチンへの感受性を改善することが判明した。
- 2) miR-486-5p の標的遺伝子として、EHHADH を同定し、miR-486-5p が EHHADH の 3'UTR に直接結合することにより発現阻害を行うことを示した。
- 3) シスプラチン耐性株では、親株と比較して EHHADH の発現が上昇しており、si-EHHADH を用いて EHHADH を knockdown した結果、癌細胞の増殖、遊走、浸潤を抑制し、シスプラチンへの感受性が改善することが判明した。

シスプラチン耐性株において miR-486-5p の発現が低下しており、EHHADH の発現を上昇させた。これにより、ペルオキシソームでの脂肪酸 β 酸化が活性化し、活性酸素の蓄積や、アシドーシスが引き起こされ、細胞内環境が変化したことによりシスプラチンへの耐性化が獲得されたものと予想される。

本研究は膀胱癌のシスプラチン耐性に対して新たな分子メカニズムを提案し、進行性膀胱癌に対して新規治療法の開発に繋がる可能性を示した点で非常に興味深く、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。