

論文審査の要旨

報告番号	総研第 736 号	学位申請者	福田 皓佑
審査委員	主査	榎田 英樹	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	上野 真一	副査 中条 哲浩
	副査	上田 和弘	副査 山田 保俊

Coronin 1C, Regulated by Multiple microRNAs, Facilitates Cancer Cell Aggressiveness in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

(複数の癌抑制型マイクロ RNA の制御を受ける Coronin1C は、膵管腺癌の遊走能、浸潤能を促進する)

膵癌は本邦の癌死亡者数では4番目に多い癌種であり、5年生存率は約10%と、極めて難治性の高い癌である。膵癌の特徴として、初診時に切除可能な患者は全体の20%と少なく、根治的切除を行っても再発や転移を起こす頻度が高いことである。全身化学療法の効果は不十分で分子標的薬の種類も少ないため、治療標的分子の探索は急務である。本研究では、アクチン細胞骨格制御に関わるアクチン結合タンパクである Coronin 遺伝子に着目した。ヒトゲノム中には、7種類の Coronin 遺伝子が存在している (CORO1A、CORO1B、CORO1C、CORO2A、CORO2B、CORO6、CORO7)。申請者は The Cancer Genome Atlas (TCGA) の解析から、CORO1C の高発現が、膵癌の分子病態に深く関与していることが明らかになり、CORO1C の今回膵癌細胞における機能的意義と CORO1C の発現制御に関わるマイクロ RNA(miRNA)の探索を行った。申請者は膵癌細胞株(PANC-1、SW1990)に siRNA、および miRNA precursor を用いて核酸導入を行い、膵癌細胞の増殖能、浸潤能および遊走能を評価した。CORO1C の発現や予後解析、CORO1C の制御に関わる miRNA の探索には、公共のデータベース(The Cancer Genome Atlas (TCGA)、TargetScanHuman、Gene Expression Omnibus (GEO) database、The Cancer Genome Atlas (TCGA))を用いた。miRNA を導入した細胞株から mRNA および蛋白を抽出し、q-PCR 法およびウェスタンブロット法で CORO1C の発現抑制を確認した。その結果、以下の知見が得られた。

- ① CORO1C を siRNA でノックダウンすることで膵癌細胞の遊走能、浸潤能、増殖能が抑制されることを明らかにした。
- ② 申請者の研究グループで以前作成された miRNA 発現プロファイルと TargetScanHuman、GEO database を用いて CORO1C を制御する可能性のある5種類の miRNA(miR-26a-5p、miR-29c-3p、miR-130b-5p、miR-148a-5p、miR-217)を選定した。
- ③ 選定した5種類の miRNA のうち、4種類の miRNA(miR-26a-5p、miR-29c-3p、miR-148a-5p、miR-217)が CORO1C の mRNA、蛋白の発現を抑制することを証明した。
- ④ miR-26a-5p、miR-29c-3p の miRNA precursor を膵癌細胞株に核酸導入することで、癌細胞の増殖能、浸潤能が抑制されることを明らかにした。

本研究ではアクチン細胞骨格制御遺伝子の一つである CORO1C の発現異常が、膵癌細胞の悪性化に深く関与している事を明らかにした。また、CORO1C が、膵癌細胞で過剰発現するエピジェネティックな分子機構として、複数の癌抑制型マイクロ RNA が関与していることを明らかにした。CORO1C の発現異常は他癌種でも報告があり、膵癌を含め、癌治療の標的分子となる可能性がある。

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。