

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 337 号	学位申請者	石原 知明
審査委員	主査	古川 龍彦	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	井戸 章雄	副査 武田 泰生
	副査	谷本 昭英	副査 速見 浩士

### Expression of the Tumor Suppressive *miRNA-23b/27b* Cluster is a Good Prognostic Marker in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

(腫瘍抑制的 *microRNA23b/27b* クラスターの発現は腎細胞癌 (淡明細胞癌) における有用な予後予測因子である)

*microRNA* (*miRNA*) はタンパクをコードしない 22 塩基対ほどの小さな RNA であり、ヒトの癌において異常な発現をしており、このことは *miRNA* が癌遺伝子の機能や癌抑制的機能を持つ可能性を示唆している。ヒトでは染色体の近接した位置に、247 の *miRNA* が 64 の cluster を形成している。学位申請者らの *miRNA* 発現プロファイルにおいて、*miR-23b* と *miR-27b* の発現は正常腎に比べ腎細胞癌で低下していた。そこで今回、学位申請者らは *miR-23b/27b* cluster に着目して、その腎細胞癌における機能解析と、標的遺伝子の探索、臨床応用の可能性について検討を行った。腎細胞癌 (淡明細胞癌) ・正常腎臨床検体から抽出した RNA を用いて RT-PCR 法により *miR-23b*, *miR-27b* の発現を測定し、腎細胞癌と正常腎での発現を比較した。また腎細胞癌臨床検体における *miR-23b*, *miR-27b* の発現と、臨床病理学的事項や予後との関連について解析した。さらに腎細胞癌細胞株 (786-O, A498) に *miR-23b* または *miR-27b* を核酸導入し、細胞機能解析を行った。公共データベース (TargetScan, Gene Expression Omnibus) を用いた *in silico* 解析にて、*miR-23b* と *miR-27b* の共通の標的候補遺伝子を探索した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) *miR-23b*, *miR-27b* の臨床検体における発現は、正常腎に比べて腎細胞癌組織では有意に低値であった。
- 2) 腎癌細胞株に *miR-23b*, *miR-27b* を核酸導入すると、有意な増殖能、遊走能、浸潤能の低下を認めた。
- 3) *in silico* での解析によって、*miR-23b*, *miR-27b* はいずれも cytokine-cytokine receptor interaction pathway に属する遺伝子群に強く関与することが明らかとなった。
- 4) cytokine-cytokine receptor interaction pathway に含まれる *miR-23b*, *miR-27b* の共通の標的候補遺伝子には、腎細胞癌においても分子標的薬の重要な標的分子と考えられている EGFR・MET などのがん遺伝子が含まれていた。
- 5) 腎細胞癌 61 症例において、T3 以上の症例は T2 以下に比べ、G3 の症例は G2 以下に比べ、*miR-23b*, *miR-27b* の発現が有意に低値であった。
- 6) *miR-23b*, *miR-27b* の発現が高値であった群は、低値であった群に比べて、有意な全生存期間の延長を認めた。

本研究では、*miR-23b*, *miR-27b* は腎細胞癌において癌抑制的に機能することが明らかにされ、有用な予後予測因子となりうることが示唆された。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。