

Title	MicroRNA-29b is a Novel Prognostic Marker in Colorectal Cancer
Author(s)	井上, 彬
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/55742">https://hdl.handle.net/11094/55742</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	井上 彬
論文題名 Title	MicroRNA-29b is a Novel Prognostic Marker in Colorectal Cancer (マイクロRNA-29bは大腸癌において新規予後マーカーとなる)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>microRNA (以下、miRNA) とは、生体内に存在する18-25塩基長のnon-coding RNAであり、ヒトでは約2500種類以上が同定されている。miRNAは、複数の標的遺伝子の発現を特異的に抑制し、エピジェネティックな分子制御機構として、生体内の多彩な生命現象を精巧に調節している。近年の研究では、様々な疾患に対する新規バイオマーカーや新規核酸治療法としての有用性が報告されている。特に、miRNA-29 familyは、癌細胞の増殖、分化、アポトーシス、浸潤、転移などを制御することが明らかとなり、近年注目されている。</p> <p>本研究では、これまで未解明であった大腸癌におけるmiRNA-29b発現の臨床的意義と生物学的機能を明らかにし、大腸癌に対する新しい診断・治療法としての有用性を検討することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>大腸癌細胞株 (DLD1、HT29) と大腸癌患者の臨床組織サンプルを用いて、細胞増殖Assay、Flow Cytometry、qRT-PCR、Western Blotを施行した。</p> <p>大腸癌におけるmiRNA-29b発現の臨床的意義を明らかにするために、大腸癌患者の手術後の臨床組織サンプルを用いて、qRT-PCRにてmiRNA-29bの発現レベルを測定した。大腸癌患者42例の検討では、大腸の正常粘膜部に比べて癌組織部においてmiRNA-29bの発現が有意に低かった (<math>p &lt; 0.012</math>)。大腸癌患者245例の予後の検討では、癌組織部におけるmiRNA-29bの発現レベルを中央値で振り分け、中央値より低い群を低発現群、中央値より高い群を高発現群として、2群間で比較した。その結果、miRNA-29bの低発現群は、高発現群に比べて、5年無再発生存率 (<math>p = 0.03</math>) および5年全生存率 (<math>p = 0.02</math>) において有意に予後不良であった。5年無再発生存率における単変量・多変量解析では、リンパ節転移 (<math>p = 0.004</math>)、腫瘍深達度 (<math>p = 0.002</math>) に加えて、miRNA-29bの発現 (<math>p = 0.026</math>) が独立した予後予測因子であった。また、5年全生存率における単変量・多変量解析においても、同様の傾向を示す結果であった。</p> <p>次に、大腸癌におけるmiRNA-29bの生物学的機能を明らかにするために、大腸癌細胞株を用いたIn vitro実験を施行した。大腸癌細胞株に対してmiRNA-29bを投与した群は、Negative Control-miRNAを投与した群に比べて、有意な細胞増殖抑制効果とKi-67陽性細胞の減少を認めた。さらに、miRNA-29bを投与した群では、Flow Cytometryにてアポトーシスの誘導とG1/S移行期での細胞周期の遅延を認めた。miRNA-29bがこれらの現象を引き起こすメカニズムを、過去の文献と公開データベースにより検討し、miRNA-29bの標的遺伝子としてMCL1 (抗アポトーシス遺伝子) とCDK6 (細胞周期関連遺伝子) を選出した。RT-PCRによるメッセンジャーRNA発現と、Western Blotによる蛋白発現を解析したところ、miRNA-29bを投与した群では、Negative Control-miRNAを投与した群に比べて、MCL1とCDK6の両者のメッセンジャーRNA発現と蛋白発現が有意に抑制されていることが明らかとなった。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>miRNA-29bの低発現は、大腸癌患者の予後不良と相関し、新規予後マーカーとして有用であると考えられた。また、miRNA-29bは、大腸癌細胞株においてMCL1とCDK6の両者の発現を抑制し、アポトーシス誘導と細胞周期の停滞を引き起こして高い細胞増殖抑制効果を示したことから、大腸癌に対する新しい核酸治療法としても有用である可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)          井上 彬	
論文審査担当者	(職)                                  氏                                  名
	主 査          大阪大学教授          森 正 樹
	副 査          大阪大学教授          竹 原 徹 印
	副 査          大阪大学教授          奥 山 宏 直
論文審査の結果の要旨	
<p>microRNA (以下、miR) とは、遺伝子の発現を制御する約20塩基長のnon-coding RNAである。近年、特にmiR-29bが癌の進展・悪性化に深く関与することが明らかとなってきた。しかし、これまで大腸癌におけるmiR-29bの臨床病理学的意義および生物学的機能は未解明であった。</p> <p>本研究では、大腸癌患者の臨床組織サンプルを用いた解析により、miR-29bの発現が独立予後予測因子と成り得ることが明らかとなった。また、大腸癌細胞株に対してmiR-29bを投与することで、アポトーシスと細胞周期の停滞を誘導し、抗腫瘍効果を認めた。さらに、miR-29bはMCL1 (抗アポトーシス遺伝子) とCDK6 (細胞周期関連遺伝子) を標的遺伝子として制御することが明らかとなった。</p> <p>以上の結果より、miR-29bが大腸癌において新規予後マーカーと成り得るだけでなく、新しい治療標的としても有用である可能性が示唆された。したがって、miR-29bは大腸癌に対する新しい診断・治療法に繋がる可能性をはじめて明らかとし、学位に値する成果である。</p>	