



Title	Expression of miR-27a-3p is an independent predictive factor for recurrence in clear cell renal cell carcinoma
Author(s)	中田, 渡
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55762
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中田 渡
論文題名 Title	Expression of miR-27a-3p is an independent predictive factor for recurrence in clear cell renal cell carcinoma (淡明細胞型腎細胞癌において、miR-27a-3pは独立した再発の予測因子である)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 microRNA (miRNA) は22-26塩基のsmall RNAであり、相補的配列のmRNAと結合することでepigeneticに翻訳抑制をしている。腎細胞癌において、miRNAの発現異常が増殖、進展に関与することが報告されているが、未だ治療に結びつくものはない。本研究では、腎癌特異的に高発現しているmiRNAのうち、予後を規定しているmiRNAを探索し、腎細胞癌新規核酸治療薬のターゲットとなりうるmiRNAを同定することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：腎細胞癌臨床検体の正常腎組織と腎癌部組織の9ペア検体を用いてmiRNAマイクロアレイ解析を行い、腎癌特異的に高発現しているmiRNAを同定した。それらのmiRNAのうち、正常腎組織と比較し腎癌組織特異的に2.5倍以上の高発現を認めた22種類のmiRNAに注目し、腎癌予後との関連を検討した。まず、Training cohortとして、当院で2011年から2012年の間に手術を施行した腎癌臨床検体24例からmiRNAを抽出し、癌なし生存群 (n=13) と再発または癌死群 (n=11) の2群に分け、real-time PCRにてmiRNAの発現を比較した。次に、2群間で差を認めたmiRNAに対し、validation cohortとして2000年から2009年の腎癌臨床検体159例を用いて腎癌特異的生存率を、また、転移性腎癌を除いた140例を用いて腎癌非再発率をretrospectiveに検討した。さらに、腎癌細胞株を用いて、同定したmiRNAの機能解析を行った。 成績：Training cohortでは、癌なし生存群と比較し、再発または癌死群でmiR-21-3p、miR-193a-3p、miR-34a-5p、miR-193b-5p、miR-27a-3pが高発現していた。次に、この5種類のmiRNAについて、腎癌臨床検体159例を用いて評価した結果、miR-21-3pの発現が腎癌特異的生存率と関連していた ($p < 0.05$)。また、転移性腎癌を除いた140例を用いて評価した結果、miR-27a-3pの発現が腎癌非再発率と関連していた ($p < 0.05$)。Cox比例ハザードモデルでの多変量解析では、miR-27a-3pは腎癌再発に関する有意な予後予測因子であった [low vs. high HR, 2.71; 95%CI, 1.23-6.42; $p = 0.01$]。さらに、腎癌細胞株を用いてmiR-27a-3pの機能解析を行った。miR-27a-3pの機能抑制にて増殖能、遊走能、浸潤能は抑制され、また、miR-27a-3pの機能亢進にて機能抑制にて増殖能、遊走能、浸潤能は亢進した。	
〔総 括(Conclusion)〕 我々は、miR-27a-3pが独立した腎癌再発の予測因子となり得ることを見出した。更に、in vitroでは、miR-27a-3pは腎癌においてoncogenic microRNAとして作用していることを確認した。miR-27a-3pは新規核酸治療のターゲットとなりうると期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中田 渡

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授	木村 正
	副 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎

論文審査の結果の要旨

淡明型腎細胞癌において、予後を規定しているmicroRNA (miRNA) を探索した。

マイクロアレイ解析にて、腎癌組織特異的に高発現を認めた22種類のmiRNAに注目し、腎癌予後との関連を検討した。

まず、Training cohortとして、腎癌臨床検体24例を癌なし生存群 (n=13) と再発または癌死群 (n=11) の2群に分け、real-time PCRにてmiRNAの発現を比較した。次に、2群間で差を認めたmiRNAに対し、validation cohortとして臨床検体159例を用いて腎癌特異的生存率を、また、転移性腎癌を除いた140例を用いて腎癌非再発率をretrospectiveに検討した。さらに、腎癌細胞株を用いて、同定したmiRNAの機能解析を行った。

Training cohortで、予後と関連する5種類のmiRNAを同定した。次に、validation cohortを用いて評価した結果、miR-27a-3pの発現は腎癌非再発率と関連していた ($p < 0.05$)。多変量解析では、miR-27a-3pは腎癌再発に関する有意な予後予測因子であった ($p < 0.01$)。さらに、腎癌細胞株を用いて、miR-27a-3pの機能解析を行ったところ、miR-27a-3pは増殖能、遊走能、浸潤能を制御してした。

miR-27a-3pが独立した腎癌再発の予測因子となり得ることを見出した。更に、in vitroでは、miR-27a-3pは腎癌においてoncogenic miRNAとして作用していることを確認した。

審査の結果、上記の報告は学位に値するものと認める。