The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Down-Regulation of microRNA-132 is Associated with Poor Prognosis of Colorectal Cancer
Author(s)	杢谷, 友香子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55804
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	杢谷　友香子
論文題名 Title	Downregulation of microRNA-132 is associated with poor prognosis of colorectal cancer (マイクロRNA-132の発現低下は大腸癌の予後不良に関与する)

論文内容の要旨

〔目　的 (Purpose)〕

大腸癌の治療成績は手術・抗癌剤、分子標的治療の進歩により改善されているが、依然として日本人の死亡原因の上位を占める。その原因として転移・再発の問題が挙げられ、特に大腸癌では肝転移が最多の転移・再発形式となっている。MicroRNA(以下、miRNA)は細胞内に存在する長さ19-25塩基ほどのRNAで、他の遺伝子の発現を調節する機能を有するnon coding RNAである。miRNAは、発生、細胞増殖・分化、あるいは代謝といった広範な生物学的プロセスに役割を担い、癌細胞の進展・転移においても鍵となる分子であることが知られている。本研究では、長期に転移を起こさなかった大腸癌原発巣と肝転移を起こした大腸癌原発巣、さらには肝転移巣のmiRNA発現プロファイルを比較解析し、大腸癌進展と肝転移形成に関連するmiRNAを同定することを目的とした。

〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕

肝転移を有さない大腸癌原発巣16例、肝転移を有する大腸癌原発巣12例、肝転移巣8例の計36例のmicroRNA array解析を行い、肝転移を有さない大腸癌原発巣と肝転移を有する大腸癌原発巣の比較でfold change>2.0 の差を認めたmiR-132を候補とした。151例の異なるコホートに拡大し、肝転移を有さない原発巣と比較して、肝転移を有する原発巣(P=0.0019)、肝転移巣(P=0.0002)で有意にmiR-132の発現低下を認めた。さらに同時性肝転移症例の7例を検討すると、原発巣と比較して、対応する肝転移巣でmiR-132の発現低下を認めた(P=0.0462)。

ヒト大腸癌細胞株DLD-1とHCT116を用いてmiR-132を強制発現させると、proliferation assay、colony formation assayにて細胞増殖抑制効果を、invasion assayにて浸潤能低下を認めた。miR-132の標的遺伝子として、過去の文献と公開データベースにより検討し、遠隔転移に関わる遺伝子として報告されるAnoctamin 1 (ANO1)遺伝子に注目した。luciferase reporter assayにて直接の標的遺伝子であることを確認し、miR-132の発現量と逆相関することを確認した。

さらに臨床サンプル151例を用いてmiR-132の患者予後に与える影響の評価を行った。miR-132の発現量の中央値で2群に分け全生存期間について解析すると、miR-132低発現群は有意(P=0.0021)に予後不良であった。多変量解析ではmiR-132の低発現はリンパ管侵襲、stageとともに独立予後不良因子(P=0.040)であった。またstage IV症例を除いた109症例について無病生存期間を解析したところ、miR-132低発現群は独立予後不良因子(P=0.015)となった。さらにmiR-132の標的遺伝子であるANO1について同じ臨床サンプル151例を用いて全生存期間に関して評価した。ANO1の発現量の中央値で2群に分けると、ANO1高発現が有意(P=0.0344)に予後不良であることがわかった。

〔総　括 (Conclusion)〕

大腸癌におけるmiR-132の低発現は大腸癌の進展と予後不良に関連した。その際、標的遺伝子であるANO1の発現亢進がその一因であることが示唆された。肝転移巣でのmiR-132発現が低値に維持されたままであったことは興味深く、少数の症例数の検討ではあるが原発巣と対応した同時性肝転移巣との比較においても、原発巣よりも肝転移巣での低下傾向が示され、miR-132の発現低下が肝転移形成にどのように関わるのかについて更なる検討が必要であると考えられた。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　杢谷　友香子

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 徹郎
	副　査	大阪大学教授	小川 和彦

論文審査の結果の要旨

microRNA(以下miRNA、miR)は、発生、細胞増殖・分化、あるいは代謝といった広範な生物学的プロセスに役割を担い、癌細胞の進展・転移においても鍵となる分子であることが知られている。大腸癌は本邦での癌死亡の主因のひとつとなっており新たな診断・治療法の開発が急務である。本研究では、長期に転移を起こさなかった大腸癌原発巣と肝転移を起こした大腸癌原発巣、更には肝転移巣のmiRNA発現プロファイルを比較解析し、大腸癌進展と肝転移形成に関連するmiRNAの同定を目的とした。マイクロアレイ解析により、転移を起こした大腸癌組織で発現低下を示したmiR-132の発現を135例の大腸癌組織を用いて検討し、miR-132の低発現は大腸癌患者の予後不良に関連することが分かった。その際、標的遺伝子であるANO1の発現亢進がその一因であることが示唆された。肝転移巣でのmiR-132発現も低値に維持されたままであり、同一症例での原発巣と肝転移巣の比較では、miR-132は転移巣で有意に低下していたことから、肝転移形成への関与が示唆された。本研究の成果は、miR-132は大腸癌の新規予後マーカーとなること、及び肝転移の形成に関与する可能性を初めて明らかとするものであり、学位に値すると考える。