Osaka University Knowledge Archive

Title	MicroRNA-372 is associated with poor prognosis in colorectal cancer
Author(s)	山下, 晋也
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59027
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【100】

氏　　名	山　下　晋　也（やま した しん や）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第　２５１４６　号
学位授与年月日	平成24年３月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	MicroRNA-372 is associated with poor prognosis in colorectal cancer （MicroRNA-372は大腸癌の予後不良と関連する）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　森　　正樹 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

MicroRNAは20塩基程度のnon-coding RNAであり、多種の遺伝子発現調節に働きヒトの生命活動に必須の役割を果たしていることが分かってきた。MicroRNA-372（miR-372）はヒト線維芽細胞のリプログラミング因子であるとともに、未分化精巣癌や胃癌で癌促進的に働くと報告されているが、大腸癌での役割については未だ不明である。本研究では、大腸癌での miR-372の発現解析を行い、臨床病理学的因子・患者予後との関係、およびその標的遺伝子についての検討を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

1992年～2000年に手術を受けた大腸癌患者144例の原発巣を対象とした。① 凍結保存した癌組織からRNAを抽出しqRT-PCR法でmiR-372の発現を測定し、中央値で高発現群と低発現群の2群間に分類し、臨床病理学的因子および術後生存期間との関係について検討した。② miR-372の標的遺伝子としてがん抑制遺伝子Large tumor suppressor 2（LATS2）に注目し、mRNA発現をqRT-PCR法で測定し（n=123）、抗LATS2抗体を用いた免疫染色により原発巣でのLATS2蛋白発現について検討した（n=20）。③ 大腸癌細胞株LoVoにmiR-372の導入実験を行い、細胞機能解析とLATS2の発現変化について検討した。

結果は ① miR-372高発現群では低発現群に比べて同時性肝転移症例が有意に多かった（P =0.009）。miR-372の高発現群は生存期間が有意に短縮し、独立予後因子となった（P =0.049）。② 同時性肝転移症例では非肝転移症例に比して有意にLATS2 mRNAの発現が低値であった（P=0.042）。miR-372高発現群は低発現群に比べて有意にLATS2 mRNA レベルが低値であった（P =0.007）。原発巣でのLAST2蛋白レベルでの発現はmiR-372の高発現群で有意に低かった（P =0.042）。③ Pre-miR-372を導入すると大腸癌細胞 LoVo のLATS2蛋白の発現低下を認め、72時間培養後の細胞増殖は有意に増加した（P =0.004）。

〔　総　　括　〕

miR-372の高発現は大腸癌における独立予後因子となり、同時性肝転移との相関が認められた。また大腸癌ではmiR-372は癌抑制遺伝子LATS2の機能制御を通じて癌促進的に働く可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

MicroRNA-372（miR-372）はヒトの線維芽細胞のリプログラミングに関係しており、注目されている。未分化精巣がんや胃がんでのmiR-372の働きについての報告はあるが、大腸がんとの関係は未だに報告がない。今回、大腸癌におけるmiR-372の発現と機能について検討を行った。大腸癌においてmiR-372の高発現は独立予後因子となり、さらに同時性肝転移との間に相関を認めた。大腸癌細胞株を用いた標的遺伝子の検討では、Large tumor suppressor 2（LATS2）と相関を認め、さらに、同時性肝転移症例においてLATS2発現は有意に低くなっていた。またmiR-372を大腸癌細胞に導入することで増殖活性は亢進した。
以上より大腸癌においてmiR-372はLATS2の発現を抑制することで同時性肝転移の形成に寄与し、その結果予後不良マーカーとなる可能性が示唆された。本研究によって大腸癌におけるmiR-372の臨床的役割が初めて明らかとなり、学位に値するものと認める。