



Title	MicroRNA-125a-5p Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer and Inhibits the Proliferation of Human Gastric Cancer Cells in Combination with Trastuzumab
Author(s)	西田, 尚弘
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59815
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	にし だ なお ひろ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 5 8 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 20 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-125a-5p Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer and Inhibits the Proliferation of Human Gastric Cancer Cells in Combination with Trastuzumab (miR-125a-5p の胃癌における臨床病理学的意義と胃癌細胞株に対する増殖抑制作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 正樹 (副査) 教 授 野々村 祝夫 教 授 野口 眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

胃癌においてERBB2は重要な治療標的と考えられ始めている。マイクロRNAは癌の発生・進展に中心的な役割を果たすことが知られているが、この研究ではERBB2を制御するマイクロRNAmiR-125a-5pの胃癌における臨床病理学的意義について検討した。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

既存のデータベースと過去の報告からERBB2を制御する可能性が高いと考えられたmiR-125a-5pに着目し、1)胃癌細胞株を用い、miR-125aとERBB2との直接結合を検証するルシフェラーゼアッセイ、ならびにmiR-125a強制発現によるERBB2の発現変化と胃癌細胞の増殖能の変化を調べた。胃癌細胞株における増殖抑制効果に関しては、ERBB2のモノクローナル抗体であるtrastuzumabとの併用効果についても検討した。2)胃癌患者82症例を対象とし、手術標本のbulk sampleを用いてreal-timePCRを施行、miR-125a-5pのmRNAの発現を定量化、臨床病理学的因素、予後との関連を解析した。また免疫染色で標的遺伝子と考えられるERBB2の発現とmiR125a-5p発現との相関を調べた。結果として、1)胃癌株化細胞においてmiR125a-5pはERBB2に直接結合し、制御することがわかった。miR-125a-5pの強制発現によりERBB2発現が抑制され、増殖能の低下を認めた。さらにこの増殖抑制効果はERBB2のモノクローナル抗体であるtrastuzumabとの併用により増強された。2)臨床検体においてはmiR125a-5pの低発現群で、壁深達度・腫瘍径・肝転移が有意差をもって高度であり、予後不良であった。免疫染色ではmiR125aの発現とHER2発現の逆相関が確認された。

〔 総 括 〕

胃癌患者においてmiR125a-5pの低発現は腫瘍径・壁深達度・肝転移などの臨床病理学的因素と関連し、有意に予後不良であり、独立予後予測因子であった。またmiR125a-5pの標的遺伝子のひとつであるERBB2との関連では、胃癌増殖においてこのpathwayが重要な役割を果たす可能性が示唆された。胃癌予後との直接の関連が指摘されているERBB2の発現をmRNAの段階で制御するmiR125a-5pは胃癌における治療標的として極めて重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、近年胃癌において癌遺伝子として注目されているERBB2を抑制する分子を同定しようとする点で興味深い。胃癌手術症例87例を対象とした原発巣サンプルのRT-PCRによるmiR-125a-5pの発現解析では、miR-125a-5p低発現が様々な臨床病理学的因素、予後に影響を与えることを示している。さらに、in vitro でmiR-125aは胃癌細胞株の増殖を抑制し、この効果はERBB2モノクローナル抗体であるtrastuzumabとの併用で増強されることを示している。本論文は、miR-125a-5pが胃癌において有効な予後予測因子であるとともに、新しい治療ツールになり得る可能性があることを示唆しており、博士論文として適格であると判断する。