



Title	Regulation of SLD5 gene expression by miR-370 during acute growth of cancer cells
Author(s)	山根, 恵太郎
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61631
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	山根 惠太郎
論文題名 Title	Regulation of SLD5 gene expression by miR-370 during acute growth of cancer cells (急性増殖期の癌細胞内のmiR-370によるSLD5の制御についての検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 SLD5はDNA複製に必須の遺伝子であり、PSF1, PSF2, PSF3とともにGINS複合体を形成し、DNA複製フォーク形成に関与する。SLD5欠損マウスはepiblastにおける異常が観察され、正常発生における重要性がこれまでの研究から明らかとなっている。一方で癌細胞におけるSLD5の働きについてはこれまで調べられておらず、癌細胞の増殖に関与しているかどうかを検討することを本研究の目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ヒト膀胱癌細胞においてSLD5の発現が著しく高いということが組織染色、qPCRの結果から明らかとなった。また、多くのSLD5陽性細胞は細胞増殖マーカーのKi-67陽性細胞であった。膀胱癌細胞株においてSLD5遺伝子発現をsiRNAによって減少させることにより、増殖能、細胞周期のS期の細胞数減少が見られた。癌細胞を皮下移植後、siRNAのin vivo transfectionによって、形成された癌の大きさ、重量はコントロール群と比べて有意に縮小した。 次に膀胱癌細胞中のSLD5の発現を制御している因子の探索を行った。一つの候補として、microRNAに着目し、その中でもmiR-370とSLD5の関連について検討を行った。膀胱癌細胞中でmiR-370の発現量は著しく低下していることが分かった。miR-370を癌細胞中で過剰発現させると、SLD5は減少し、細胞増殖、S期の細胞数が減少した。このことから、miR-370が正常細胞中ではSLD5の発現を負に制御しているが、癌化することでmiR-370が抑制され、SLD5が異常に発現してしまうのではないかと考えた。癌細胞中でmiR-370が抑制される機構として、炎症性サイトカインであるIL-6の増加に伴ったDNA methyl transferase 1 (DNMT1)によるプロモーター領域の異常メチル化によって発現が抑制されるということが考えられた。 〔総括(Conclusion)〕 膀胱癌においてDNA複製因子のSLD5の発現異常が生じており、このことによって細胞の異常増殖が起きていると考えられた。このSLD5を制御している因子の一つがmicroRNA-370であり、癌細胞中では、miR-370は著しく減少しているため、SLD5の抑制が出来なくなる為にSLD5異常発現が生じていると考えられた。また、炎症性サイトカインのIL-6によるDNAメチル化酵素の高発現により、miR-370の発現抑制がおきている可能性が示唆された。 miR-370-SLD5の検討は本研究が初めてであり、今後これらの因子の制御による癌治療法確立に繋がると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山根 恵太郎		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 高倉 伸幸
	副 査	大阪大学教授 岡田 雅人
	副 査	大阪大学教授 原 英 二

論文審査の結果の要旨

本研究では、膀胱がんにおいて細胞増殖に関与するSLD5遺伝子に着目し、がん悪性化との関連性の解明を目的として検討を行った。研究結果として、がん細胞内でSLD5遺伝子を減少させることで、試験管内でのがん細胞増殖の減少、担がんマウスにおいて腫瘍径、重量の減少が認められた。また、がん細胞においてSLD5の制御因子についても検討を行い、microRNA、特にmiR370について、これが膀胱がん細胞中で低下しており、過剰発現させることでSLD5の発現量・細胞増殖能の低下が見られた。担がんマウスにおいてもmiR370の投与によってSLD5発現・腫瘍径・重量の減少が認められた。さらに、miR370の発現低下が炎症性サイトカインのIL-6によるDNAメチル化酵素(DNMT1)の活性化に伴うメチル化促進により引き起こされている可能性を示した。

本研究結果の膀胱がんにおけるSLD5、miR370の関連性についての発見は、膀胱がんの新規治療への貢献の可能性が大であり、審査委員は全員一致で学位の授与に値するものと判断した。