

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 高尾 幸司

主論文 1編

MiR-3663-3p Inhibits the Progression of Gastric Cancer Through the CCND1 Pathway.

Anticancer Research 41:2441-2449, 2021

審査結果の要旨

近年次世代シーケンサーの出現により 20~24 ヌクレオチドの内因性の新しい非コード RNA であるマイクロ RNA (miRNA) が発見され、数多くの種類が報告されている。miRNA の主な機能は、標的遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) の発現抑制であり、癌における miRNA の発現変化は、標的遺伝子の機能に応じて腫瘍抑制または促進的に働き、癌の進行に重要な役割を果たしている。数多くの新たな miRNA が報告されているが、その機能に関しては未だ不明な点も多く、胃癌における miR-3663-3p の役割や癌診断への有用性は未だ不明である。

今回我々は胃癌での miR-3663-3p の機能と臨床的有用性を検討した。2014 年から 2017 年に当施設で胃切除術を施行した胃癌 80 例を対象に、組織中の miR-3663-3p 発現と臨床病理因子や予後との関連を解析した。胃癌細胞株を用いて miR-3663-3p の機能解析を行った。また標的遺伝子候補を公的データベースで検索・選出し、標的遺伝子としての可能性を検証した。胃癌組織を用いた検討では、miR-3663-3p の発現は癌部組織において非癌部よりも有意な低下を認め ($p=0.002$)、発現低下は pT3-4 の進行症例と有意な相関を認めた ($p=0.049$)。また無再発生存率は、miR-3663-3p の低発現群で有意に不良であった ($p=0.016$)。多変量解析では、pStage の進行 ($HR=3.12$, $p=0.003$) と組織での miR-3663-3p 発現低下 ($HR=2.31$, $p=0.029$) が、独立した再発予測因子であった。細胞株を用いた検討では、胃癌細胞株と非癌細胞株における miR-3663-3p 発現は、胃癌組織での発現解析と同様に胃癌細胞株でわずかに低いものの、有意差を認めなかった。miR-3663-3p が低発現であった MKN74 と NUGC4 を用いた検討では、miR-3663-3p の過剰発現は細胞増殖能および遊走・浸潤能を有意に低下させ、G0/G1 期での細胞周期の停止を誘導した。これらの細胞実験の結果をもたらし分子機序を検討するため、miR-3663-3p の標的遺伝子を公的なデータベースで検索し、細胞周期に関わる CCND1 が標的遺伝子候補として選出された。胃癌細胞株 MKN74 と NUGC4 において miR-3663-3p の過剰発現は、CCND1 の mRNA およびタンパク発現を抑制し、さらに CCND1 経路の下流に存在する Rb タンパクのリン酸化を抑制することが確認された。以上の結果より、miR-3663-3p は胃癌細胞株において CCND1 経路を標的として細胞周期を制御することで、胃癌細胞の悪性能に寄与していることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、胃癌細胞における miR-3663-3p の機能および胃癌組織における発現意義について初めて解析したものである。本研究により、胃癌細胞において miR-3663-3p は CCND1 経路を標的とすることで細胞周期の調整を行い腫瘍抑制的に機能するとともに、胃癌患者の再発予測マーカーとして臨床的にも有用である可能性が示された点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 3 年 12 月 16 日

審査委員 教授 佐和 貞治 ㊞
審査委員 教授 加藤 則人 ㊞
審査委員 教授 奥田 司 ㊞