

審査の結果の要旨

氏名 前 村 啓 太

本研究は肺腺癌における腫瘍組織部分と正常組織部分のマイクロ RNA 編集の割合の差について解析し、予後との関連について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. データベースからダウンロードした肺腺癌 74 症例の腫瘍組織部分および正常組織部分(合計 148 サンプル)の small RNA の次世代シーケンサーのデータを *in silico* で解析し、肺腺癌におけるマイクロ RNA 編集を網羅的に探索し、アデノシンからイノシン(グアノシンとして検出)への一塩基変異をのべ 1,052 ヶ所同定した。アデノシンからイノシンへの **paired editing hotspot**(5 症例以上にわたって同一症例の腫瘍組織部分と正常組織部分の両方で同一のマイクロ RNA の同一の塩基の変異が同定されたもの)は 8 つのマイクロ RNA に確認された。
2. 8 つのマイクロ RNA のうち、miR-379-5p, miR-99a-5p, および miR-497-5p においては多くの症例で腫瘍組織部分の RNA 編集の割合が正常組織部分の RNA 編集の割合よりも低く、miR-200b-3p においては多くの症例で腫瘍組織部分の RNA 編集の割合が正常組織部分の RNA 編集の割合よりも高かった。これらの中で腫瘍組織部分と正常組織部分の RNA 編集の割合の差は miR-99a-5p において最大であった。また、miR-381-3p, miR-589-3p, miR-411-5p, miR-6503-3p においてはほとんどの症例において腫瘍組織部分と正常組織部分の RNA 編集の割合に有意な差を認めなかった。
3. 東京大学医学部附属病院において肺腺癌に対する根治的手術を受けた 50 症例に対して、腫瘍組織部分と正常組織部分(合計 100 サンプル)それぞれから抽出した total RNA から miR-99a-5p が RNA 編集を受ける割合を次世代シーケンサーを用いない方法で定量したところ、19 症例では腫瘍組織部分の RNA 編集の割合が正常組織部分よりも有意に低下していることが示された。RNA 編集を受ける割合が低下している 19 症例は残りの 31 症例と比較して全生存期間が有意に短いことが示された。無再発生存期間については 2 群間で有意な差は認めなかったが、サブグループ解析として病理学的病期 IB 期の 23 症例に限っては、RNA 編集を受ける割合が低下している 11 症例は残りの 12 症例と比較して無再発生存期間が有意に短いことが示された。
4. リアルタイム PCR では各サンプルで定量した miR-99a-5p が RNA 編集を受ける割合と *ADAR2* の発現量が中等度の相関を示しており、miR-99a-5p が *ADAR2* によって RNA 編集を受けているという過去の報告と合致していた。

以上、本論文では肺腺癌におけるアデノシンからイノシンへのマイクロ RNA 編集を網羅的に明らかにした。特に miR-99a-5p が RNA 編集を受ける割合が腫瘍組織部分で低下していることは、根治的手術を受けた肺腺癌患者の予後を予測する新しいバイオマーカーとして有望である。このバイオマーカーの有用性を検証すべく更に症例を集積していくことで患者の予後の改善を期待できるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。