

[課程 2]

審査の結果の要旨

氏名 一瀬 淳二

本研究は、mRNA においてポリアデニル付加位置が 5'側へ移動することによって microRNA 結合部位の存在する 3'非翻訳領域 (3'UTR) が短縮する現象に着目し、非小細胞肺癌症例における mRNA 3'UTR 短縮と腫瘍の悪性度の関係、および 3'UTR 短縮を抑制するとされる PABPN1 遺伝子発現との関係について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 非小細胞肺癌において 3'UTR 短縮が特に起こりやすい 10 遺伝子 (C1orf52, DIEXF, ESYT2, HN1L, MUC20, NDFIP2, RBM33, SCAMP1, SMC1A, SSR1)をマイクロアレイデータ解析によって抽出し、肺癌における 3'UTR 短縮の指標遺伝子とした。
2. 3'UTR 短縮は T2 以上、リンパ節転移陽性、血管浸潤陽性と相関しており、非腺癌および術後補助化学療法施行例が多かった。肺癌再発をエンドポイントとして Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、3'UTR 短縮は独立した肺癌再発予測因子であることが示された。
3. PABPN1 発現低下と 3'UTR 短縮は相関しており、PABPN1 低発現群が有意に予後不良であった。
4. 術前 PET 検査における腫瘍の SUV_{max} 値は 3'UTR 短縮と相関していた。
5. 肺癌細胞株 H23 細胞に PABPN1 を強制発現させたところ、3'UTR 短縮の解除と発現量の低下がみられた。増殖速度を比較したところ、PABPN1 発現群の方がやや増殖が遅くなっていたが有意な差には至らなかった。

以上、本論文によって、非小細胞肺癌手術症例において mRNA の 3'UTR 短縮と PABPN1 遺伝子の発現低下が予後不良因子であり、腫瘍の悪性度と関連していることが示された。3'UTR 短縮の評価には包括的なアプローチが必要であり、バイオマーカーとして臨床の場に適用するのはコストの面から容易ではなかったが、本研究では肺癌特異的な 3'UTR 短縮の指標遺伝子を同定することで、簡便で効率良く 3'UTR 短縮の程度を評価することが可能であった。また、癌細胞において、PABPN1 遺伝子が 3'UTR 短縮を解除し遺伝子発現を抑制する機能を持つことが示された。PABPN1 発現低下に起因する 3'UTR 短縮によって腫瘍の悪性度が増している機序が考えられ、さらなる詳細な機能解析を行うことにより、この経路が新たな治療標的となる可能性がある。

本研究は、これまで詳細に解析されることのなかった、肺癌と 3'UTR 短縮および PABPN1 発現低下との関係の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。