

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D717	氏名	小山 裕紀子
論文題目	Role of Mir-452-5p Overexpression in Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Early-stage Colorectal Cancer		
(論文要旨)			
<p>【背景と目的】大腸癌は主要な癌の1つであるが、その発生や浸潤・転移に關与する分子生物学的機序についてはまだ解明されていない点が多い。近年、microRNA(miRNA)がタンパク質の発現を制御することによって様々な癌の発生・進展に關与していることが報告されている。我々は、早期大腸癌におけるmiRNA発現の変化を調査し、大腸癌におけるこれらのmiRNAの役割を検討することを目的とした。</p> <p>【方法】1) 早期大腸癌に対してESDを施行した15例において腫瘍部、非腫瘍部から各々15サンプルを採取し、total RNAを抽出し、miRNA array解析を行い、miRNAの発現量を比較した。有意な変化を示したmiRNAについてリアルタイム定量ポリメラーゼ連鎖反応(real-time PCR)によって再検証し、特定のmiRNAを同定した。2) 大腸癌細胞株を用いて同miRNAの腫瘍増殖効果や浸潤への影響とその作用機序について、MTT assay、invasion assay、flow cytometry、Western blot法を用いて検討した。</p> <p>【結果】1) 腫瘍部と非腫瘍部のmiRNAでは異なる発現を示し、腫瘍部で有意に増加したmiRNAが11分子、有意に減少したmiRNAが15分子検出された(Fig. 1A)。検出されたmiRNAについて腫瘍部と非腫瘍部の組織間でreal-time PCRを行うと、miR-452-5pの発現が有意に増加していた(Fig. 1B)。2) 大腸癌細胞株においてmiR-452-5pの発現量はCACO-2細胞で有意に低く、HT-29細胞で有意に高かった(Fig. 2)。CACO-2細胞にmiR-452-5p mimic、HT-29細胞にmiR-452-5p inhibitorをtransfectionしたところ、miR-452-5pは腫瘍増殖効果を示した(Fig. 3A)。細胞周期との関連について、flow cytometry(Fig. 3B)、細胞周期関連タンパクにつきWestern blot法(Fig. 3C)で検証したが、有意な関連は示されなかった。一方、miR-452-5pは細胞外シグナル調整キナーゼ(ERK)のリン酸化を促進し(Fig. 3D)、ERK経路を活性化した。細胞浸潤については抑制効果を示した(Fig. 4A)。miR-452-5pはSlugの発現を抑制し、E-cadherinの発現を促進し、上皮間葉転換(EMT)を抑制する方向に作用した(Fig. 4B)。miR-452-5pとEMTの関連をさらに調べるため、miR-452-5pの標的をデータベースで検索した。Wnt/βシグナル伝達において必要なTRAF2およびNCK相互作用キナーゼ(TNIK)を認め、TNIKとの関連につきWestern blot法で検証した。CACO-2およびHT-29細胞において、miR-452-5pはTNIKの発現に影響しなかった。</p> <p>【結論】早期大腸癌において発現が変化しているmiRNAを同定した。miR-452-5pは大腸癌において、ERK経路を活性化して腫瘍増殖を促進する一方で、Slugの発現抑制とE-cadherinの発現促進を通じて細胞浸潤を抑制する。これらの発見は、miR-452-5pが大腸癌の早期診断マーカーや有効な治療標的となる可能性を示唆している。</p>			

Fig.1

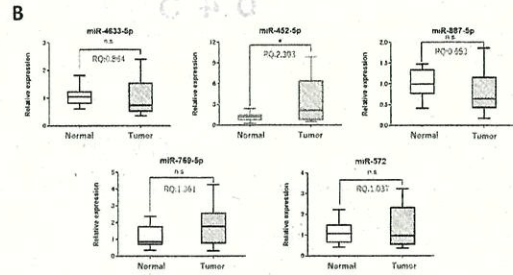
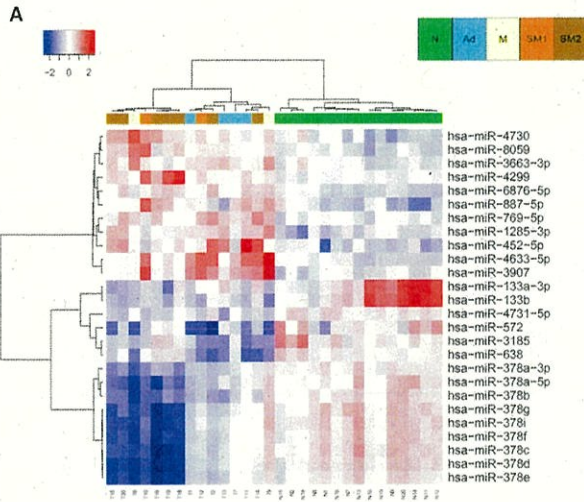


Fig.2

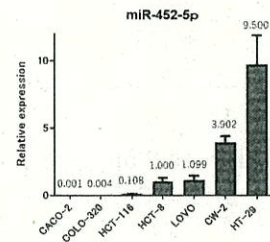


Fig.3

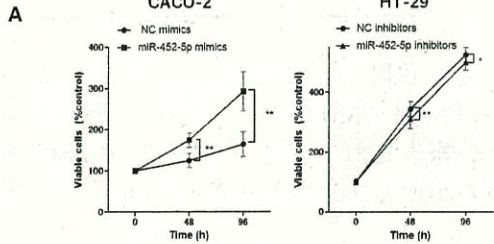
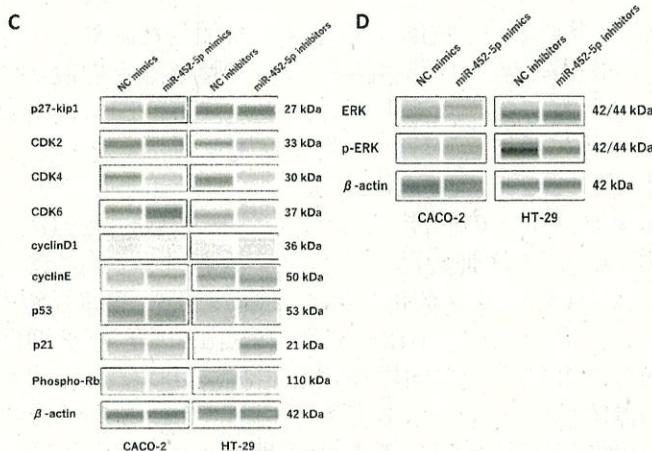
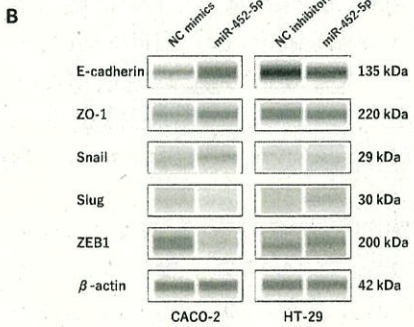
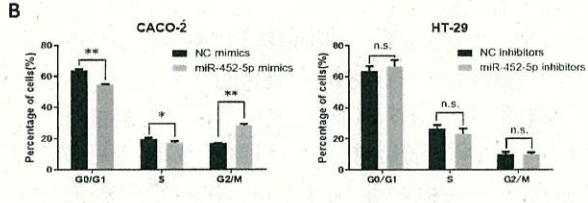
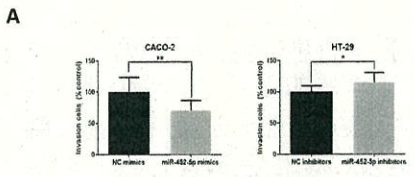


Fig.4



掲載誌名	In Vivo		
掲載年月	2023年 9月	出版社(等)名	第 37 卷, 第 5 号 International Institute of Anticancer Research
Peer Review	有 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。