

藏重 淳二 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

胃癌におけるmicroRNA-200bによる上皮間葉転換の制御機構の解析 (MicroRNA-200b regulates epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB2 in gastric carcinoma)

MicroRNAs は、約 22 塩基からなるタンパク質にはコードされない non-coding RNA であり、標的遺伝子の発現を翻訳レベルで抑制する。また、microRNA の発現異常は癌を含む様々な疾患と関連することが報告されている。本研究は癌の上皮間葉転換に関連する転写因子 ZEB1,2 を制御する miR-200 family に注目して、胃癌の浸潤、転移における microRNA-200 family の機能を解明することを目的として行われた。

新鮮凍結標本 40 例における解析では、microRNA-200b と ZEB2 の発現は負の相関関係に、また microRNA-200b と E-cadherin の発現は正の相関関係にあった。パラフィン包埋標本 127 例の検討では、microRNA-200b を低発現する症例では高発現する症例に比べて、diffuse type、リンパ節転移陽性、リンパ管浸潤が多く、また壁深達度が深く、ステージが進行しており、腹膜再発が有意に高頻度に観察された。また、microRNA-200b の低発現症例群は、有意に予後不良であった。胃癌細胞株に、microRNA-200b を高発現させると、細胞形態は紡錘形から多角形に変化し、ZEB2 の発現は有意に抑制され、E-cadherin の発現が増加した。また細胞増殖能、浸潤能、遊走能が低下した。以上より、胃癌において microRNA-200b は ZEB2 の発現を制御することにより、胃癌の浸潤転移に影響を及ぼしていると考えられた。

審査では、1) パラフィン固定組織切片の検体としての妥当性、2) microRNA-200b の標的 mRNA、3) microRNA の組織における安定性、4) がん部と非がん部で microRNA-200b, c の発現量に差が認められなかったことの解釈、5) がんの組織型による microRNA-200b の発現パターンの差異、6) 腸上皮化性と microRNA-200b との関係、7) がんの転移様式と microRNA-200b の関連、8) 未分化がんでは microRNA-200b の発現低下が生じる機序、9) 間葉系細胞マーカーに対する microRNA の影響、10) 他のがんにおける microRNA-200b の発現状況、11) EMT や MET の in vivo 解析の必要性、12) microRNA-200b と他の臨床パラメーターを合わせた予後予測のための多変量解析の結果、13) microRNA-200b を標的とする胃がん治療の方策、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。

本研究は、胃癌において microRNA-200b が ZEB2 の発現を制御することにより、胃癌の浸潤転移に影響を及ぼしている可能性を示した研究として、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査結果

学位申請者名： 藏重 淳二

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：

胃癌におけるmicroRNA-200bによる上皮間葉転換の制御機構の解析
(MicroRNA-200b regulates epithelial-mesenchymal transition
by targeting ZEB2 in gastric carcinoma)

指導教員名： 馬場 秀夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24年 2月 1日

審査委員長 免疫識別学担当教授
審査委員 消化器内科学担当教授
審査委員 産科婦人科学担当教授
審査委員 病態情報解析学担当教授

西村 春治
江川 誠
片岡 秀隆
安東 由喜雄