

審査の結果の要旨

江本 範子

本研究は肺がんにおいて DNA のメチル化の異常により発現制御をうけているがん抑制的な miRNA を抽出することにより、肺がんの分子生物学的な機序を明らかにする目的で試みられ、下記の結果を得ている。

1. CpG アイランドとゲノム上の pri-miRNA 配列の位置関係で *in silico* 解析による候補 miRNA の絞り込みを行った上で、肺がん細胞株の脱メチル化処理による *in vitro* 実験を施行し、候補 miRNA について臨床検体での発現を検索し腺がん症例において発現が共通して低下している miRNA として miR-203 を抽出した。
2. 肺がん細胞株 A549 細胞および H441 細胞で *mir-203* の直上 CpG サイトのメチル化を検出し、細胞の 5-aza-CDR による脱メチル化処理を行い miRNA の発現量の変化より、miR-203 がエピジェネティック異常により発現抑制を受けていることを示した。
3. 臨床検体での miR-203 の発現量について調べたところ、腺がん 20 症例では 16 例 (80%) で miR-203 の発現減少がみられることがわかった。
4. 96 症例の臨床検体を用いて COBRA 法によるメチル化解析を施行し、全体で 71 例 (74%)、組織別にみても腺がん症例で 57 例 (73%)、扁平上皮がん症例で 13 例 (76%) と高率なメチル化を検出した。早期がんにおいても高い陽性率は変わらなかった。しかし、miR-203 のメチル化の有無と相関する臨床情報は得られなかった。
5. miR-203 を強制発現させた H441 細胞の細胞遊走能の変化について wound healing assay の手法で調べ、実験開始 20 時間後の細胞の移動距離は、コントロール細胞の 42.2 μm に対して、miR-203 発現細胞では 0.8 μm であり、肺腺がん細胞株の miR-203 の強制発現系において遊走能が有意に低下していることを発見した。

以上、本論文は肺がんのでがん抑制的に機能すると考えられる miR-203 について検討した。本研究はがんで機能する miRNA の解明に役割を果たすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。