

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 963 号	氏名	北川 敬之
論文審査担当者	主査 田中 榮司 副査 塩沢 丹里・中山 淳		

(論文審査の結果の要旨)

肝癌は本邦あるいは世界的にも癌死亡者数の上位を占めているが、その発生や悪性化の詳細な分子機構は完全には解明されていない。近年 18~22 塩基の短い小分子 RNA (miRNA) の発現異常が、癌の発生や進展に関わることが報告され、また miRNA 生合成に関わる遺伝子異常の発癌への関与も示されている。本研究では肝癌における miRNA 生合成に関わる遺伝子 (miRNA 生合成因子 (miRNA-biogenesis-related (miRBir) gene)) の発現変化とその分子機構、更に発症に関わる背景因子・臨床病理像・予後との関連について検討を行った。

肝癌検体 47 例 (腫瘍部および背景肝) を対象とし、14 種類の miRBir gene (Drosha, Dgcr8, p68, p72, Xpo-5, Dicer, Ago1-4 and Piwil1-4) の発現を quantitative real time-PCR にて測定し、臨床病理因子並びに予後との関連を解析した。更に細胞株 (KYN2, HepG2) を用いて、定量 RT-PCR による CpG islands の DNA メチル化及び CHIP-PCR による histone H3 Lysin 27 のトリメチル化 (H3K27me3) について解析した。

その結果、北川らは次の結論を得た。

1. 14 種類の miRBir gene のうち 7 遺伝子 (Dgcr8, p68, p72, Dicer, Ago3, Ago4, Piwil4) が背景肝に比し腫瘍部で発現が有意に低下 ($p < 0.05$) していた。特に NBNC HCC での発現低下が顕著であった。
2. 背景肝での miRBir gene の発現低下には、肝発癌の危険因子であるタバコ、アルコール、糖尿病の関連が示唆された。また、腫瘍の多発性との関連が示唆された。
3. p68 と p72 の発現が、腫瘍の分化度が下がる程低下することを認めた ($p < 0.01$)。また Dicer、p68 の発現低下は腫瘍再発との関連が示された。
4. 肝癌細胞株を用いた検討で、これら 7 つの遺伝子は epigenetic な制御 (プロモーター領域のメチル化の関与は乏しく H3K27 のトリメチル化の制御が関連している) を受けていること示した。

以上のことから、miRNA 生合成因子が特に非ウイルス性の肝癌においてしばしば低下している事を示し、その発現低下は肝癌発症のリスク因子に特に関係が深く、また予後にも関連することを示した。さらに、miRNA 生合成因子の制御にヒストンのメチル化といったエピジェネティックな制御の関与を示した。この新しい機構の発見は、今後の肝癌における診断や予防、予後の評価につながる事が期待される。よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。