

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 薬学 ）	氏名	福永 早央里
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 老化関連マイクロ RNA を用いた新規抗腫瘍核酸医薬品の開発			
論文審査担当者			
主 査	教授	紙谷 浩之	印
審査委員	教授	森岡 徳光	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>マイクロ RNA は、細胞内における転写後調節に寄与する小分子 RNA の一つであり、がん化の過程におけるエピジェネティックな変化により発現変動することが知られている。本論文では、がん細胞が正常細胞で起こる老化誘導プログラムから逸脱している点に着目して、正常細胞の細胞老化で増加し、老化に寄与しているマイクロ RNA を複数同定した。これらのマイクロ RNA のうち、膵臓がんで発現が減少していたマイクロ RNA の一つである miR-486-3p に着目してその機能解析を行い、miR-486-3p が膵臓がんの増殖抑制を制御することを明らかにした。miR-486-3p を膵臓がん細胞株に対してトランスフェクションすると顕著な増殖抑制、細胞遊走能及び浸潤能の抑制がみられたことから、膵臓がんの増殖及び転移における miR-486-3p の寄与の重要性が示唆された。miR-486-3p による膵臓がんでの腫瘍抑制の分子メカニズムとしては、CyclinD2, CyclinD3 及び cdk6 を標的遺伝子としていることを 3' UTR アッセイなどで示した。さらに、膵臓がんの同所モデルマウスを用いた <i>in vivo</i> の実験では、DDS として PIC ミセルのナノ DDS と miR-486-3p 核酸を組み合わせた全身投与により顕著な腫瘍及び腹膜播種の抑制がみられた。</p> <p>以上の結果から、本論文はがん細胞に老化を誘導する新規マイクロ RNA として miR-486-3p を同定し、その腫瘍抑制メカニズムを解明した研究であり、膵臓がんにおける新たな核酸医薬の治療薬につながる研究成果である。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が福永 早央里に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。</p>			

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	福永 早央里
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 老化関連マイクロ RNA を用いた新規抗腫瘍核酸医薬品の開発			
最終試験担当者			
主査	教授	紙谷 浩之	印
審査委員	教授	森岡 徳光	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年11月8日の第35回医歯薬保健学研究科発表会（薬学系）及び平成30年1月12日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 miR-486 を膵臓がんの腫瘍抑制核酸医薬として考えたコンセプトについて</li> <li>2 マイクロ RNA の生合成における 5p 鎖と 3p 鎖の合成について</li> <li>3 miR-486 の発現変化が膵臓がんの発症や増殖に対する寄与</li> <li>4 miR-486 の膵臓がん細胞と正常細胞の作用機序の違いについて</li> <li>5 miR-486 による <i>in vivo</i> での DDS の特異性と転移抑制効果について</li> </ol> <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			