

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	山本 佑樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 新規老化関連 microRNA である miR-3140-3p は悪性胸膜中皮腫を抑制する			
論文審査担当者			
主査	教授 紙谷 浩之	印	
審査委員	教授 古武 弥一郎		
審査委員	准教授 河合 秀彦		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>microRNA (miRNA) は、標的 mRNA の遺伝子発現を負に制御する small non-coding RNA である。一部の miRNA は、細胞老化に伴い発現量が上昇することが知られており、このような miRNA は老化関連 miRNA と呼ばれ、細胞老化誘導に寄与する。細胞老化は、細胞が不可逆的に増殖停止した状態を指し、抗腫瘍メカニズムの一つと考えられている。一部の老化関連 miRNA は、がん化の過程で発現量が減少していることが多く、本研究では、老化関連 miRNA の発現量を上昇させることで、抗腫瘍効果を得ようと試みた。本論文では、抗腫瘍効果を示す老化関連 miRNA を網羅的に同定するために、機能的スクリーニング法を開発し、がん幹細胞や抗がん剤耐性がん細胞を含む多様ながん細胞に抗腫瘍効果を示す老化関連 miRNA を同定することで、最終的に抗腫瘍核酸医薬としてがん治療へと臨床応用することを目指した。</p> <p>細胞老化の表現系を評価するスクリーニング法を新規に開発し、2028 種類の miRNA から、細胞老化を誘導する miRNA を 349 種類同定した。さらに、349 種類の miRNA のがん細胞の生存率に与える影響を検討し、様々ながん細胞に強い増殖抑制効果を示した miRNA として miR-3140-3p を同定した。数あるがん種の中から最終的な臨床応用を見据え、難治性腫瘍の悪性胸膜中皮腫に着目し、miR-3140-3p の機能解析を行った。悪性胸膜中皮腫組織における発現量解析の結果、miR-3140-3p の発現が腫瘍組織において減少していること、悪性胸膜中皮腫同所移植モデルマウスを用いた検討により、miR-3140-3p が悪性胸膜中皮腫に対し、強い腫瘍抑制効果を示すことが明らかとなり、miR-3140-3p が悪性胸膜中皮腫に対する核酸医薬として開発することの妥当性が示された。</p> <p>また、miR-3140-3p が示す細胞老化誘導および悪性胸膜中皮腫抑制のメカニズムを明らかとするため、マイクロアレイ解析、in silico 解析による標的遺伝子予測を行い、miR-3140-3p の標的遺伝子候補を絞りこんだ。標的遺伝子候補に対する siRNA ライブラリーを用いて、本研究で行ったスクリーニングを再度行い、細胞老化誘導および悪性胸膜中皮腫抑制に寄与する miR-3140-3p の標的遺伝子として ASF1B を同定した。</p> <p>以上の結果から、本論文は、新規スクリーニング法により同定された新規老化関連 miRNA である miR-3140-3p が、ASF1B を標的とすることで、悪性胸膜中皮腫に対して腫瘍抑制効果を示すことを明らかとした研究であり、悪性胸膜中皮腫における新たな核酸医薬の開発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、本論文が山本佑樹に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			