

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 乙口 口修	第 375号	氏名	小野 信二
審査委員	主査 羽地 達次 副査 石丸 直澄 副査 吉本 勝彦			

題目 下垂体腺腫におけるmiRNA解析

要旨

下垂体腺腫においては、GH産生腺腫の約半数でG α 蛋白質をコードする遺伝子の体細胞変異が認められる以外は、特定の遺伝子変異は報告されていない。そのため下垂体腺腫の発症機序に遺伝子の転写・翻訳後調節の破綻が関与していることが示唆される。

miRNAはmRNA発現制御に関わる機能分子で、癌などの種々の疾患における発現異常が報告されている。そこで、本研究では各タイプの下垂体腺腫で特徴的な発現を示すmiRNAの同定と、その機能解析を行い、下垂体腺腫発症へのmiRNAの関与を明らかにすることを目的とした。

マイクロアレイ解析のデータから、各タイプの腺腫で特徴的な発現を示す miRNA 候補を選別し、各タイプの下垂体腺腫でのそれらの miRNA 発現量を qRT-PCR で検証した。

正常下垂体、GH、PRL、ACTH、FSH/LH、ナルセルの各腺腫間で発現量に差異が認められる miRNA を同定した。このうち正常下垂体と ACTH 産生腺腫あるいは FSH/LH 産生腺腫間で顕著な発現量の差異が認められた miR-132, miR-137, miR-551b について、マウスの各組織での発現量を比較検討し、これらが下垂体と脳で高発現していることを示した。

ACTH産生腺腫で低発現を示したmiR-132およびmiR-551bを、ACTH産生細胞由来細胞株 AtT-20に過剰発現させると細胞増殖が抑制されたが、ヒト腎線維芽細胞株293FT細胞では抑制が認められなかったことから、これらのmiRNAがACTH産生細胞特異的に細胞増殖を抑制することを示した。

miR-551bの標的遺伝子候補を*in silico*解析により検討し、候補遺伝子として選んだ*ERBB4* mRNAを高発現しているACTH産生腺腫を認めた。さらにmiR-551bとルシフェラーゼ-*ERBB4* 3'UTRを含むレポータープラスミドの導入細胞のルシフェラーゼアッセイにより、*ERBB4*がmiR-551bの標的遺伝子であることを示した。ACTH産生腺腫におけるmiR-551bの低発現と、そのプロモーター部位のCpGアイランドのメチル化には関連性を認めなかった。

以上のように、本研究は各種下垂体腺腫において特徴的な発現を示すmiRNAを新たに同定し、そのうちACTH産生腺腫で低発現を示すmiR-551bが、*ERBB4*の高発現を介して腫瘍発症に関与する可能性を初めて見出したことから、歯科医学の発展に寄与するところが大きいと考えられた。よって、博士（歯学）の学位授与に値すると判定した。