

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1546 号	氏名	村山 典聡
審査委員	主査 島田 光生 副査 上原 久典 副査 滝沢 宏光		

題目 miR-144-3p/miR-451a promotes lymphovascular invasion through repression of PTEN/p19 in rectal neuroendocrine tumors

(直腸神経内分泌腫瘍において、miR-144-3p/miR-451a は PTEN/p19 を介して脈管侵襲を促進する)

著者 Noriaki Murayama, Koichi Okamoto, Tadahiko Nakagawa, Jinsei Miyoshi, Kensei Nishida, Tomoyuki Kawaguchi, Kaizo Kagamoto, Shinji Kitamura, Beibei Ma, Hiroshi, Miyamoto, Naoki Muguruma, Mitsuyasu Yano, Koichi Tsuneyama, Takahiro Fujimori, Yasushi Sato, Tetsuji Takayama
 令和4年5月発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology
 第37巻 第5号 919 から 927 ページに掲載済
 (主任教授 高山 哲治)

要旨 一般に直腸神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor-grade 1; NET-G1)は低悪性度であることから、大きさ 10mm 未満の腫瘍は内視鏡的切除の適応とされてきた。しかし、10mm 未満の NET-G1 においても、病理組織学的に脈管侵襲のある例や切除後に転移・再発をきたす例が報告され、転移・浸潤機序の解明と有効なバイオマーカーの開発が必要である。

申請者らは、内視鏡的に切除した大きさ 10mm 未満の直腸 NET-G1 を脈管侵襲陽性群と陰性群に分けて miRNA アレイ解析を行い、転移・浸潤に関わる miRNA を網羅的に解析するとともに、転移・浸潤に関わる miRNA の標的遺伝子を同定した。次いで、NET 細胞株を用いて阻害実験を行うことにより、NET-G1 の転移・浸潤の分子機序を検討した。

得られた結果は、以下のとおりである。

- 1) miRNA アレイ解析では、脈管侵襲陽性群では、5つの miRNA (miR-144-3p, miR-451a, miR-551b-3p, miR-486-5p, miR-10b-5p) が有意に高い発現を示した。Real-time PCR では、陽性群では miR-144-3p と miR-451a がいずれも有意に高い発現を示し、これらは miRNA cluster として過剰発現していた。
- 2) TargetScan 及び IPA により、miR-144-3p は *PTEN* 遺伝子を、miR-451a は *p19* 遺伝子を標的としていることが推定された。
- 3) 脈管侵襲陽性群の腫瘍組織を用いた免疫染色では、PTEN 及び p19 の発現はいずれも著明に低下していた。
- 4) NET 細胞株に miR-144-3p mimic または miR-451a mimic を導入したところ、それぞれ PTEN と p19 の発現は有意に低下するとともに、細胞遊走能ならびに浸潤能いずれも有意な亢進を認めた。さらに、NET 細胞株における *PTEN* と *p19* 遺伝子の発現を siRNA によりノックダウンしたところ、いずれも遊走能及び浸潤能は有意に亢進した。

以上より、直腸 NET-G1 細胞の脈管侵襲に関わる miRNA として、miR-144-3p/miR-451a が同定され、miR-144-3p は PTEN を、miR-451a は p19 を標的遺伝子として発現を抑制することにより遊走能、浸潤能を亢進させることが明らかとなった。本研究は、NET-G1 の浸潤・転移の機序解明やバイオマーカー研究に重要な知見を与えており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。