

## 論文内容要旨

報告 番号	甲 薬 第 235 号	氏 名	井上 貴久
学位論文題目	CA9 と PRELID2 はバイオインフォマティクス解析により抽出された低酸素応答性膵がん治療標的である		
<p><b>【背景・目的】</b>膵がん患者の5年生存率は10%未満と低く、その原因として腫瘍内低酸素環境ががん治療抵抗性発現やがん悪性化に関与することが考えられている。本研究では、The Cancer Genome Atlas (TCGA)がんゲノムビッグデータと Gene Expression Omnibus (GEO)トランスクリプトームデータとを統合解析し、低酸素応答性の膵がん予後悪性化遺伝子候補を網羅的に抽出し、それらが新規治療標的となる可能性を検討した。膵がん予後に対する腫瘍血管新生の寄与についても検討を試みた。</p> <p><b>【方法・結果】</b>膵がんの TCGA dataset の解析により、発現が高いほど生命予後が低下する遺伝子を網羅的に抽出し、GEO に収載されている膵がん細胞において低酸素で発現誘導される遺伝子を抽出した結果 1、107 遺伝子が共通して含まれていた。この 107 遺伝子について Gene Ontology 解析を行ったところ、上位 4 番目の term として血管新生制御因子が同定されたものの、TCGA 解析では内皮細胞マーカー遺伝子発現は生命予後には影響しなかった。抽出された 107 遺伝子について TCGA 解析結果により通常組織よりもがん組織において発現が有意に高い遺伝子に絞込むと、12 遺伝子が抽出された。膵がん由来細胞株である MIA PaCa-2 を用いて低酸素刺激を行うと、その 12 遺伝子のうちの 5 遺伝子 (CA9, PRELID2, OVOL1, GJB3, MGLL)において mRNA の発現上昇が認められ、特に CA9 と PRELID2 については 2 倍以上の上昇であった。CA9 阻害剤である U-104 は、現在膵がん治療にて頻用される 5-fluorouracil よりも強力な細胞増殖抑制作用を示すことが MTT 法により明らかとなった。また、CA9 を含む炭酸脱水酵素の阻害剤である acetazolamide を服用している患者では服用していない患者と比較して膵がん罹患の報告数が少ないことが米国食品医薬品局有害事象自発報告データベースの解析により示された。MIA PaCa-2 を低酸素刺激することにより CA9 および PRELID2 はタンパクレベルでも誘導され、siRNA を用いて PRELID2 をノックダウンしたところ低酸素刺激下において細胞増殖の抑制が認められ、その効果は CA9 をノックダウンした効果よりも強力であった。</p> <p><b>【考察・結論】</b>バイオインフォマティクス解析により潜在的な膵がん治療標的として CA9 や PRELID2 を始めとする 12 遺伝子が抽出され、血管新生促進因子は治療標的にはなり得ない可能性が示された。CA9 はすでに複数のがん種において新たな治療標的となる可能性が報告されており、我々のバイオインフォマティクス的手法によって抽出された遺伝子群にも CA9 が含まれていたことはそれら遺伝子群が膵がん治療標的候補として妥当であることを裏付けるものであると考える。</p>			