

論文の要約

報告番号	① 乙	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>【背景・目的】 膵管腺癌(PDAC)は血行に乏しく、低酸素環境が存在し、薬剤耐性、腫瘍の進行、転移に寄与していることが示唆されている。PDAC の治療に対して、腫瘍微小環境における低酸素を標的とした新しい戦略がいくつかの研究によって提案されているがいずれも著明な効果は得られていない。そのため PDAC の新たな治療標的を見出すことが求められている。</p> <p>【方法・結果】 TCGA データベースで全生存期間(OS)の悪化に関連する遺伝子と GEO データベースから得た PDAC 細胞のデータセットを統合解析し、低酸素によって発現が上昇した遺伝子間で重複した 107 遺伝子を抽出した。抽出した遺伝子について生存時間解析や Gene Ontology(GO)解析を行った。GO 解析の結果、「血管新生制御因子」が 4 番目に多い term であったものの、生存時間解析の結果、内皮細胞 (EC) マーカーの発現レベルは OS に影響しなかった。また、in vitro 実験を行うにあたり、抽出した 107 遺伝子のうち、腫瘍組織に高発現している 12 遺伝子にターゲットを絞り込んだ。その中から低酸素刺激によって mRNA の発現上昇が 2 倍以上であった 2 つの遺伝子、炭酸脱水酵素 IX(CA9)と PRELID2 を PDAC の治療標的として選択した。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の罹患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解析により示された。CA9 の特異的な阻害剤である U-104 は、現在、膵がんの治療で頻用される 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 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>【考察・結論】 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 が PDAC の治療標的となり得ることを示唆する報告はすでに数多くある。これらの報告は、我々のバイオインフォマティクス解析から抽出された候補が PDAC の重要な治療標的となり得ることを補強するものである。我々の知る限り、PRELID2 はバイオインフォマティクス解析を用いて PDAC 治療の潜在的な標的となりうることを報告した初めての研究である。</p>				