

## Clinical significance of miR-144-ZFX axis in disseminated tumour cells in bone marrow in gastric cancer cases

秋吉, 清百合

<https://hdl.handle.net/2324/1441078>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

## 論文審査の結果の要旨

癌の発癌と進行において遺伝子発現を制御する small non-coding RNA である microRNA の関与が報告され、その発現プロファイルの研究によって癌の分類、診断、治療の効果さらには予後に関与する遺伝子発現の特性が同定されている。しかし、胃癌において癌の進行に関与する骨髄中の microRNA とその標的遺伝子に関する研究はほとんどなされていない。研究者らは胃癌原発巣の癌細胞からシグナルを受けて骨髄から造血系前駆細胞や末梢血液中の内皮系前駆細胞が pre-metastatic niche に引き寄せられることが胃癌の播種に関与することを報告している。胃癌細胞はこの骨髄中播種を経由して血行性転移を来す。本研究では、早期胃癌患者 5 例と進行胃癌患者 5 例の骨髄から total RNA を抽出し、microRNA マイクロアレイと遺伝子発現マイクロアレイを行って解析した。胃癌患者骨髄中の進展因子としての *miR-144* とその標的遺伝子 *ZFX* との関係に着目し、胃癌患者の骨髄を対象として磁気活性化細胞分離装置 (MACS) で EpCAM<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>、EpCAM<sup>-</sup>/CD45<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> の各細胞群に分類し、microRNA 発現由来細胞を明らかにした。定量的 RT-PCR で解析した結果、骨髄中の *miR-144* 発現は I 期胃癌に比べて IV 期胃癌で有意に低発現であり、*ZFX* は IV 期胃癌で有意に高発現であった。5 つの胃癌細胞株を用いたルシフェラーゼアッセイで *miR-144* と *ZFX* との直接結合を示し、ウエスタンブロッティングで *miR-144* による発現抑制を確認した。胃癌細胞株を Pre-*miR-144* で処理したところ、*ZFX* 発現抑制とともに 5-FU 感受性が亢進した。MACS で骨髄細胞を分画すると、*miR-144* 発現は播種性癌細胞を含む上皮細胞の分画で有意に低下していた。さらに、胃癌原発巣 93 例において *miR-144* 低発現群は予後不良であった。以上の結果から、骨髄中癌細胞において *miR-144* 低発現、*ZFX* 高発現の癌細胞が胃癌の進展に重要であることが推測された。*miR-144/ZFX* の制御は胃癌進展制御において重要な役割を担う可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項につき種々質問を行ったが、試問についてはいずれも適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。