

Overexpression of microRNA-5100 decreases the aggressive phenotype of pancreatic cancer cells by targeting PODXL

千々岩, 芳朗

<https://doi.org/10.15017/1654759>

出版情報：九州大学, 2015, 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）

氏 名：千々岩 芳朗

論 文 名：Overexpression of microRNA-5100 decreases the aggressive phenotype of pancreatic cancer cells by targeting *PODXL*

(Micro RNA-5100 は *PODXL* 発現を制御することで膵癌細胞の悪性度を弱める)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

<背景> 癌の発生と進展には様々な癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化が関与する。近年、microRNA と呼ばれる低分子 RNA が癌の進展・転移に関わることが明らかとなりつつある。膵癌は高率に遠隔転移を生じるため極めて予後不良な癌腫の1つである。転移先として最も頻度が高いのは肝臓であり、膵癌の肝転移における microRNA の発現異常や発現機序、microRNA の標的遺伝子に関しては未知の点が多い。<目的> 膵癌の肝転移に関わる microRNA を同定し、その作用機序を解明する。<方法> ノドマウスにヒト膵癌細胞株を同所移植しその肝転移巣から癌細胞を樹立した。樹立した細胞株を用い、これを5回繰り返して膵癌高肝転移株を樹立した。この膵癌高肝転移株及びその親株の生物学的特徴を明確にした上で microRNA を網羅的に解析し、高肝転移株において有意な発現の変動を認めた microRNA を同定した。さらに、この microRNA の機能を検討した上で標的分子の検索を行った。<結果> ヒト膵癌細胞株 SUI-2 を親株とする高肝転移株 (MS:metastatic SUI-2) において、遊走能及び浸潤能の増強を認め、接着能は逆に低下していた。また、Panc-1 を親株とする高肝転移株 (MP:metastatic Panc-1) において、遊走能は増強したが浸潤能は低下していた。接着能は有意な変化を認めなかった。網羅的解析の結果から、MS と MP において共通して発現低下を認めた miR-5100 を同定した。この miR-5100 を強制導入したところ癌細胞の増殖能・遊走能・浸潤能の低下を認めた。さらに miR-5100 の binding site を持つ分子を検索し、複数の候補の中で podocalyxin(*PODXL*) が標的分子の1つとなり得ることを示した。*PODXL* のノックダウンを行うと、miR-5100 を強制導入した時と同様に膵癌細胞の遊走能・浸潤能が低下することを確認した。また、免疫組織化学染色を用いて解析を行ったところ、*PODXL* の発現と予後や肝転移に有意な相関があることがわかった。<結語> 膵癌の肝転移に関わる microRNA として miR-5100 を、さらにその標的分子の1つとして *PODXL* を同定した MiR-5100 や *PODXL* が、膵癌の肝転移や予後に関わる因子として新たなマーカーや治療標的となる可能性が示唆された。