

口腔扁平上皮癌に対する血清腫瘍マーカー microRNA の探索

日焼, 菜央美

<https://hdl.handle.net/2324/1654794>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（歯学）, 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（3）



氏 名 : 日焼 菜央美

論文名 : 口腔扁平上皮癌に対する血清腫瘍マーカー microRNA の探索

区 分 : 甲

論文内容の要旨

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は顎顔面領域の悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。OSCC の原発巣は検診でも比較的発見が容易であるが、有用な腫瘍マーカーがないため、術後のモニタリングは画像検索に頼っているのが現状である。さらに、術後の再発転移は最大の予後不良因子であることから、OSCC 特異的で感度の高い腫瘍マーカーの検索が急務とされている。そこで本研究では、近年遺伝子の翻訳制御に重要な non coding RNA である microRNA (miRNA) に注目し、OSCC の発見に有用な miRNA を血清中より同定し、その標的遺伝子を解析した。

1. OSCC の診断に有用な血清 miRNA の同定

OSCC 患者 6 例の血清を混合し作製した血清プール中の miRNA と、健常者 6 例の血清より作製した血清プール中の miRNA を miRNA microarray による網羅的発現解析により比較検討した。その結果、患者群で 2 倍以上の発現を認めた 44 種の miRNA と患者群で 1/2 以下の発現低下を認めた 24 種の miRNA が抽出された。この中から患者群で著明な高発現を認めた miR-125b と miR-183 を腫瘍マーカーの候補として選択した。次に、OSCC 患者 42 例と健常者 20 例の各血清中でのこれらの発現をリアルタイム PCR 法で定量解析を行った。その結果、miR-125b では microarray の結果に反して患者群で有意な発現の低下を認め、一方 miR-183 では患者群で有意な発現の亢進を認めた。次に、これらの診断能を評価するため ROC 解析を行ったところ、miR-125b では検査の診断能を示す AUC が 0.720、感度が 92.9%、特異度が 50% であり、miR-183 では AUC が 0.763、感度が 66.67%、特異度が 80% であった。両因子は共に高い AUC を示すことから、OSCC の腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。さらに同一患者での術前と術後半年の発現量を比較すると、miR-125b では明らかな傾向が認められなかったのに対し、miR-183 では術後に発現が低下する傾向を認めた。このことから、術後のモニタリングとしては miR-183 が優れていると考えられた。

2. miR-183 の標的遺伝子の解析

miR-183 の標的遺伝子を調べるために、OSCC 細胞株である SAS と SCCKN に miR-183 の mimic と inhibitor を導入し、mRNA microarray による網羅的発現解析を行った。miR-183 mimic 導入により、両細胞で integrin $\beta 1$ の mRNA レベル発現が低下し、かつ遺伝子データベース検索プログラムで上位に予測されていることから、integrin $\beta 1$ が標的遺伝子であると考えられた。また、miR-183 導入 OSCC 細胞株を用いて細胞接着能を adhesion assay にて検討した。その結果、miR-183 mimic 導入によりフィブロネクチンに対する接着能が有意に低下した。

以上のことから、血清の miR-125b と miR-183 が OSCC の腫瘍マーカーとして有用であり、特に miR-183 は術後に減少するため、術後のモニタリングに有効である可能性が示唆された。また、miR-183 が integrin $\beta 1$ を介して OSCC の浸潤転移に何らかの関与をしている可能性が示唆された。