

MicroRNA-326 negatively regulates CD155 expression in lung adenocarcinoma

中西, 喬之

<https://hdl.handle.net/2324/7182328>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 The Authors.



(別紙様式2)

氏 名	中西 喬之
論 文 名	MicroRNA-326 negatively regulates CD155 expression in lung adenocarcinoma
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 久場 敬司 副 査 九州大学 教授 相島 慎一 副 査 九州大学 教授 中川 尚志

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫チェックポイント阻害剤による治療は、非小細胞肺癌を含む様々ながん種に対して持続的な効果をもたらすが、多くの症例にて薬剤耐性をきたす。腫瘍細胞におけるCD155の発現上昇は、PD-1/PD-L1阻害剤に対する抵抗メカニズムの1つとされており、腫瘍細胞におけるCD155発現を制御するメカニズムを明らかにすることは耐性を克服する上で非常に重要である。本研究の目的は、肺癌において、転写後レベルでCD155発現を制御する可能性のあるマイクロRNA (miRNA)を同定し、T細胞の抗腫瘍免疫応答への関与を明らかにすることとした。標的予測プログラムとデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイを用いた包括的なmiRNAスクリーニングにより、miR-346、miR-328-3p、miR-326、miR-330-5pがCD155 mRNAの3' 非翻訳領域に結合するmiRNAとして同定された。肺癌細胞にこれらのmiRNAを強制発現させることでCD155の発現が抑制された。肺腺癌患者57人の組織検体を用いたCD155の免疫組織化学染色では、CD155の腫瘍細胞における陽性率の中央値は68%であった。CD155の発現が低い群におけるmiR-326の存在量は、発現が高い群よりも有意に多かった ($P < 0.005$)。さらに、miRNA-326を強制発現させた肺癌細胞と末梢血単核球より活性化させたT細胞を共培養したところ、肺癌細胞溶解の有意な増加が観察された。これらの結果から、miR-326は肺腺癌におけるCD155発現を負に制御し、T細胞の抗腫瘍免疫応答に関与していることが明らかとなった。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者15名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。