



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Association of MicroRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway (MicroRNA31 は大腸癌の BRAF 遺伝子変異、予後、serrated pathway と関連する)
Author(s) 著 者	五十嵐, 央祥
Degree number 学位記番号	甲第 2771 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2014-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 2771 号	氏 名	五十嵐 央祥
<p>Association of MicroRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway (MicroRNA31は大腸癌の BRAF 遺伝子変異、予後、serrated pathway と関連する)</p> <p>【目的】 BRAF 遺伝子は、その変異を有する大腸癌は分子学的に特徴的な一群を形成することや、大腸癌に対する分子標的治療の抵抗性に関わることが報告されており、大腸癌において重要な遺伝子である。また microRNA は様々な癌で有用なバイオマーカーとして報告されているが、大腸癌における BRAF 遺伝子と関連する microRNA は明らかになっていない。そこで本研究では大腸癌や BRAF 遺伝子変異陽性大腸癌の前癌病変とされる鋸歯状病変において BRAF 遺伝子変異と関連を示す microRNA を同定することを目的とした。</p> <p>【方法】 29 例の大腸癌症例を用いてマイクロアレイ解析を行い、760 個の microRNA について解析した。その結果得られた有望と考えられる microRNA を定量 RT-PCR にて 721 例の大腸癌、381 例の鋸歯状病変、251 例の通常腺腫において、その発現を解析した。さらに大腸癌細胞株を用いて増殖能や浸潤能への関与を解析した。</p> <p>【結果】 マイクロアレイ解析の結果、BRAF 遺伝子変異のない大腸癌に比較して BRAF 変異のある大腸癌で発現が上昇している microRNA として、microRNA-31(miR-31)-5p が同定された。定量 RT-PCR にて miR-31 の発現を解析し臨床病理学的因子との相関を調べたところ、miR-31 の高発現は BRAF 遺伝子変異、KRAS 遺伝子変異、近位大腸と有意に相関した(P<0.0001)。さらに miR-31 の高発現は不良な予後とも有意に相関した(HR 2.06、P=0.0008)。細胞株を用いた機能解析では miR-31 を抑制することで細胞の浸潤能と増殖能が抑制された。鋸歯状病変においては、過形成性ポリープにおいて他の鋸歯状病変より発現が低かった。</p> <p>【考察】 miR-31 は大腸癌の予後と BRAF 遺伝子変異に関連することが明らかとなった。細胞株に対して miR-31 を抑制することで癌としての機能低下を認めた。以上から、miR-31 は大腸癌における診断・予後のバイオマーカーや分子標的治療のターゲットとしての可能性が考えられた。さらに鋸歯状病変において miR-31 の高発現がみられたことから miR-31 は鋸歯状病変の癌化経路とされる serrated pathway において重要な役割を果たしていると考えられた。</p>			

論文審査の要旨及び担当者

平成 26 年 1 月 23 日提出

(平成 26 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2771 号	氏名	五十嵐 央祥
論文審査 担当者	主査 篠村 恭久	副査	鈴木 拓
	委員 平田 公一	委員	長谷川 匡

論文題名	Association of MicroRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway (MicroRNA31は大腸癌のBRAF遺伝子変異、予後、serrated pathwayと関連する)
------	--

結果の要旨

本研究は大腸癌の発生や分子学的異常に関与し新たな治療標的や診断のバイオマーカーとなる microRNA を同定するため、BRAF 遺伝子変異に特異的に発現する microRNA も解析することを目的として行われた。大腸癌に対する網羅的 microRNA 発現解析により、BRAF 遺伝子変異と強く相関する microRNA(miR-31)を同定した。さらに miR-31 は大腸癌の予後不良因子であること、その発現抑制により大腸癌細胞株に細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにした。それにより miR-31 は大腸癌の新たな治療標的や診断のバイオマーカーとなる可能性が示された。以上より本論文は博士論文に値するものと認められた。