

様式第5号（第9条関係）

論文内容の要旨

報告番号		氏名	藤井 智美
Syndecan-1 responsive microRNA-126 and 149 regulate cell proliferation in prostate cancer			
Syndecan-1を介したmicroRNA-126および149は前立腺癌における細胞増殖を制御する			

論文内容の要旨

microRNA (miRNA) は 19-25 塩基からなる低分子量 RNA で、標的 mRNA の 3'非翻訳領域に結合し、mRNA の転写、翻訳の阻害や分解を行うことで、癌細胞の増殖抑制或いは促進する。Syndecan-1 (CD138) は heparan sulfate proteoglycan の 1 つで、細胞の生存、遊走、血管新生など多彩な機能を有することが知られている。本研究において miRNA (miR) -126 および 149 が Syndecan-1 を介した前立腺癌細胞の増殖および進展に関わることを見いだした。

方法として、Syndecan-1、miR-126 および 149 の機能解析はアンドロゲン不応性前立腺癌細胞株 PC3 を用いて行った。PC3 における Syndecan-1 の発現抑制は siRNA を、miRNA の発現抑制は miRNA inhibitor を一過性にトランスフェクションした。遺伝子発現抑制下で細胞増殖能を MTS assay, β -galactosidase (SA- β -Gal) assay で評価した。また、免疫細胞化学染色にて p21 の発現を、リアルタイム PCR 定量法にて miRNA 標的分子の mRNA 発現を検討した。前立腺癌組織における miRNA の発現はパラフィン包埋切片から癌組織由来の total RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法で検討した。

結果として、Syndecan-1 の発現を抑制すると miR-126 および 149 の発現は有意に低下した。これらの発現を抑制すると細胞増殖が有意に低下し、senescence (SA- β -Gal 陽性) が観察され、p21 の発現が有意に上昇した。miR-126 および 149 の標的候補分子を *in silico* で検索したところ、幹細胞関連因子である SOX2, NANOG が見出された。加えて、幹細胞関連因子 OCT4, CD44, CD133 も検討したところ、Syndecan-1 あるいは miR-126, 149 の発現抑制により SOX2, NANOG, OCT4 の発現が上昇した。前立腺癌組織中の miRNA 発現を検討すると、miR-126 および 149 はいずれも正常腺管にくらべ癌で有意に発現が低下していたが、癌の分化度の違いにおいては Gleason pattern 3,4 よりもより低分化な Gleason 5 で高発現する傾向がみられた。

本研究において、前立腺癌細胞では Syndecan-1 の発現に miR-126 および 149 が共役し、3つの幹細胞関連因子(SOX2, NANOG, OCT4)が miR-126 および 149 の標的分子として細胞増殖能の制御に関与することが明らかとなった。前立腺癌組織においては、特に低分化な癌細胞において Syndecan-1、miR-126 および 149 が高発現していることから、これらの分子が前立腺癌の予後予測因子として診断の一助となりえるとともに、分子標的治療として前立腺癌の進展や再発予防につながることを示唆された。