

## 論文内容の要旨

氏名	龍見 重信
Overexpression of microRNA-345 Affects the Invasive Capacity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines by Suppressing MUC1 and TJP2 Expression  (和訳)  microRNA-345 の過剰発現は、MUC1 および TJP2 の発現を抑制することにより、膵管腺癌細胞株の浸潤能に影響を及ぼす	

### 論文内容の要旨

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)の予後は極めて悪く、予後予測や早期治療に繋がる標的分子の探索が必要である。PDAC の多くは pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) および intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN) 由来であるが、PDAC への進展の可能性を明確に評価することは困難である。そこで、PDAC の免疫組織化学的マーカーの1つであるが、治療効果の高い分子標的薬に対して十分に実用化されていない MUC1 と、増殖や分化などの細胞プロセス制御の役割を担う micro RNA (miRNA、miR)に着目した。本研究では、MUC1 の PDAC への進行の関与とともに、in vitro 解析で miR-345 が MUC1 及び miR-345 の推定標的分子である Tight junction protein 2 (TJP2) の発現を制御する機構を研究した。

本研究で、膵癌手術検体及び PDAC 細胞株 (Panc0203、Panc1、PL45) を用いた。

膵癌手術検体での MUC1 の免疫組織化学的染色において、MUC1 は浸潤癌で高発現する傾向にあった。PDAC 細胞株を用いた in vitro 解析で、MUC1 の発現を抑制すると、Panc0203 と Panc1 で細胞増殖は抑制されたが、PL45 は細胞増殖能が低く、評価が困難であった。Panc0203 と Panc1 とともに MUC1 の発現抑制により浸潤が低下し、初期アポトーシス及び ROS 産生が促進した。これらより、MUC1 が PDAC 細胞での細胞増殖と浸潤に寄与し、アポトーシスと ROS 産生の調節に関係していることが示唆された。

miR-345 の過剰発現により、Panc0203 での MUC1 の発現は有意に抑制された一方で、Panc1 では MUC1 の発現は抑制されたが、有意差は認められなかった。これは、Panc0203 と Panc1 の分化度の違いが考えられた。また、miR-345 の過剰発現は、Panc0203 及び Panc1 での細胞増殖能及び浸潤を抑制し、初期アポトーシス及び ROS 産生を誘導した。これらより、miR-345 による MUC1 の発現抑制が、細胞増殖及び浸潤の抑制に寄与することが示唆された。

TJP2 の発現は、Panc0203 及び Panc1 での miR-345 過剰発現後に低下し、MUC1 抑制後に上昇したが、TJP2 抑制により MUC1 の発現は低下した。これらより、MUC1 は TJP2 をネガティブに制御することが示唆された。TJP2 遺伝子上には miR-345 の推定結合部位があり、TJP2 の発現を抑制した PDAC 細胞では、細胞増殖能と浸潤の抑制が見られ、初期アポトーシスと ROS 産生も増加する傾向にあった。これらより、TJP2 も PDAC 細胞における細胞増殖能と浸潤に寄与していることが示唆された。

以上より、miR-345 は PDAC で発現が上昇する MUC1 に関与する miRNA であり、in vitro 解析により、miR-345 は MUC1 及び TJP2 を標的とし、TJP2 は MUC1 の発現も調節することで PDAC の細胞増殖能及び浸潤を制御していることが示唆された。本研究は、浸潤癌への進行予防のための有望なバイオマーカーと治療標的としての miR-345 及びその標的分子の有用性を明らかにする契機となると考えられる。