

氏名	なかがわ たかゆき 中川 隆行
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成25年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	非小細胞肺癌における HOTAIR の発現と癌進展機構への関与
論文審査委員	主査 教授 近藤 丘 客員教授 佐藤 賢一 教授 笹野 公伸 客員教授 前門戸 任

論文内容要旨

マイクロアレイや次世代シーケンサーによる遺伝子解析技術によりタンパク質に翻訳されない ncRNA(non-coding RNA)が多数同定され、悪性腫瘍との関連性が報告されている。HOTAIR(HOX Antisense Intergenic RNA)は HOX 遺伝子座で同定された転写抑制に関与する lincRNA(large intervening non-coding RNA)であり、近年その発現が乳癌、肝細胞癌、大腸癌、膵癌などの悪性腫瘍の転移や予後不良関連因子として報告されている。しかし、肺癌における HOTAIR の発現や役割については未解明のままである。そこで、私は非小細胞肺癌における HOTAIR の発現とその特性について研究した。

非小細胞肺癌 77 例の癌部と同患者の非癌部肺組織における HOTAIR の発現を定量的 RT-PCR で解析し、臨床病理学的因子との関連を検討した。非癌部に比べ HOTAIR が 2 倍以上の高発現がみられた肺癌組織は 17 例(22.1%)であり、低発現例に比べ有意に、腫瘍径が大きく、T 因子、N 因子、病理病期が進行し、脈管侵襲を示す例が多く認められた。また高発現例で術後無再発期間が有意に短縮していた。さらに肺癌脳転移 6 例と比較検討すると、原発巣に比べ転移巣で有意に HOTAIR の発現が高値であった。

肺腺癌細胞株 A549 に組み換えベクターを導入し HOTAIR を強制発現させ、細胞増殖能、細胞遊走能を検討した。HOTAIR の導入により細胞増殖能は抑制され、細胞遊走能は亢進した。逆に siRNA を用いて HOTAIR の発現を抑制すると細胞増殖能は促進され、細胞遊走能は抑制された。免疫不全マウスへの皮下移植モデルでは腫瘍形成に差を認めなかったが、尾静注による転移モデルでは HOTAIR 強制発現株で肝転移・骨転移を増加させる傾向を認めた。

また HOTAIR の発現とそれにより制御を受ける PRC2(polycomb repressive complex2)関連遺伝子との関連を検討した。HOTAIR の強制発現で LAMB3,LAMC2 の発現が抑制され、逆に HOTAIR の発現を抑制させると LAMB3,LAMC2 の発現が誘導された。

本研究から非小細胞肺癌における HOTAIR の発現と癌進展機構への関与について以下の結論を得た。1) 非小細胞肺癌症例の一部に HOTAIR 高発現例を認め、更に脳転移巣では HOTAIR の高発現を認めた。2) HOTAIR の発現と病理病期や予後不良との関連性を認めた。3) HOTAIR の強制発現株では増殖能は抑制され、遊走能が亢進した。4) 逆に HOTAIR のノックダウンにより増殖能は亢進し、遊走能が抑制された。5) 免疫不全マウスによる転移モデルでは HOTAIR の発現が肝転移・骨転移を促進した。6) HOTAIR の発現が一部の PRC2 関連遺伝子の発現に関与した。

審査結果の要旨

博士論文題目非小細胞肺癌における HOTAIR の発現と癌進展機構への関与.....

所属専攻・分野名医科学専攻呼吸器外科学分野.....

学籍番号氏名中川 隆行.....

本研究は、非小細胞肺癌におけるHOTAIRの発現解析し癌進展機構へ関与することを見出したものがある。

HOTAIR(HOX Antisense Intergenic RNA)はHOX遺伝子座で同定された転写抑制に関与するlincRNA(large intervening non-coding RNA)であり、種々の悪性腫瘍の転移や予後不良関連因子として報告されている。肺癌におけるHOTAIRの発現や役割については未解明のままであり、筆者は非小細胞肺癌におけるHOTAIRの発現とその特性について研究した。

非小細胞肺癌症例の癌部と同患者の非癌部肺組織におけるHOTAIRの発現を解析し、HOTAIR高発現例では、低発現例に比べ、有意に病理病期が進行し、術後無再発期間が短縮していた。また肺癌脳転移巣では原発巣に比べ有意にHOTAIRの発現が高値であることを示した。組み換えベクターやsiRNAを用いた分子生物学的手法により、肺腺癌細胞株A549においてHOTAIRが細胞増殖能を抑制し、細胞遊走能を亢進させることを発見した。また免疫不全マウスの尾静注による転移モデルではHOTAIRが肝転移・骨転移を増加させる傾向を認めた。さらにHOTAIRの発現によりPRC2関連遺伝子であるLAMB3,LAMC2が制御されることを示した。

本研究は非小細胞肺癌においてHOTAIRが癌進展機構への関与することを見出したものであり、獨創性・新規性の点からも学位の基準を満たすのである。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。