

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山 下 良

論 文 題 目

Growth inhibitory effects of miR-221 and miR-222
in non-small cell lung cancer cells

(miR-221 と miR-222 の非小細胞肺癌における
増殖抑制効果について)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

関 戸 好 孝 

委員

名古屋大学教授

横 井 香 平 


委員

名古屋大学教授

安 藤 雄 一 

指導教授

名古屋大学教授

長 谷 川 好 規 

論文審査の結果の要旨

本研究は、肺癌細胞において miR-221 と miR-222 が腫瘍増殖に対して抑制的に働くことを初めて報告した。また、この抑制の機序としては、miR-221 と miR-222 の模倣体をトランスフェクションした肺癌細胞株において、DNA 複製ストレスにより惹起される DNA 二本鎖切断の指標である核内 γ H2AX が増加したことより、DNA 二本鎖切断を介した intra-S 期停止とアポトーシス誘導が関与していると考えられた。さらに、肺癌細胞株への miR-221 と miR-222 の過剰発現は、S 期作用抗癌剤であるシスプラチンとゲムシタビンに対して薬剤感受性を高めた。以上より、miR-221 と miR-222 導入は肺癌の新規治療手段となる可能性があると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. miR-221 と miR-222 の模倣体を肺癌細胞株にトランスフェクションしたあと、変化のあった遺伝子をマイクロアレイ解析で評価して、変化の著明であった遺伝子をもとに、NIH-DAVID を使用したパスウェイ解析を行ったところ、同一細胞株であっても miR-221 と miR-222 で、同様もしくは異なったパスウェイの関与が示唆され、この関与するパスウェイの違いによるものと考えられた。
2. 過去の論文で、miR-221 と miR-222 の模倣体をトランスフェクションした時の S 期の増加が 40% であったとの報告がある。今回の我々の検討では、S 期の増加は 5% から 10% 程度であり、この S 期の増加の程度が、アポトーシスの程度に相関したと考えられた。
3. miR-221 のトランスフェクションにより、胆管細胞癌に対してゲムシタビンの薬剤感受性が高まったとの報告があるが、本研究でもシスプラチンとゲムシタビンに対して薬剤感受性を高めたことが示され、miR-221 と miR-222 導入は肺癌の新規治療手段となる可能性があると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	山下 良
試験担当者	主査	関戸好孝 (関戸好孝印) 横井青年 (横井青年印) 安藤雄一 (安藤雄一印)		
	指導教授	長谷川好規 (長谷川好規印)		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺癌の細胞株にmiR-221とmiR-222の模倣体をトランスフェクションした時、同一の細胞株でmiR-221とmiR-222で、増殖が抑制されたものと促進されたものがあったが、この違いについて 2. 肺癌の細胞株にmiR-221とmiR-222の模倣体をトランスフェクションした時、アポトーシスを起こすものと起こさないもので違いがみられたことについて 3. この研究の臨床応用について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				