

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 TAI MEI CHEE

論 文 題 目

miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer


(ヒト肺癌において、miR-342-3p は E2F1 の発現を抑制し、MYC の転写活性を制御する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

門松 健治 

委員

名古屋大学教授

大野 欽司 

指導教授

名古屋大学教授

高橋 隆 

論文審査の結果の要旨

転写因子 MYC は、肺癌を始めとする様々な癌種において癌遺伝子として同定され、複雑な分子機構によりその活性を制御されていることが知られている。本研究では、MYC の転写調節活性を制御するマイクロ RNA を同定し、その生物学的重要性について検証した。

まず、マイクロアレイ法をもちいて、MYC によって発現制御される遺伝子群を同定し、MYC の転写調節活性を示す MYC module として規定した。次に、臨床検体の発現プロファイルを用いて MYC module と有意な相関関係にあるマイクロ RNA を抽出した。さらに、抽出したマイクロ RNA のうち MYC の転写調節活性を制御する、すなわち MYC の上流にあると考えられる miR-342-3p を同定した。肺腺癌細胞株において、miR-342-3p は MYC ではなく、MYC と協調して働く E2F1 の発現を低下させることを、luciferase assay 等によって確認した。MTT アッセイとコロニー形成アッセイにより、pre-miR-342-3p の導入により細胞増殖能が低下することを確かめた。さらに、flow cytometry を用いて細胞周期の変化を解析し、miR-342-3p は、細胞周期を G1 期にて停止させることを見出した。以上の結果より、miR-342 は MYC の co-factor である E2F1 を標的にすることにより、MYC の活性を抑制することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 肺腺癌 76 臨床検体における MYC module の活性は、MYC を強制発現させた細胞株のマイクロアレイ解析データを元に規定した、MYC の影響下にある遺伝子群で構成された MYC module の発現プロファイルをもとに算出している。MYC module は、MYC が関わる遺伝子発現制御の活性の強さを反映すると考えられる。
2. MYC module activity が高い肺腺癌症例では無再発生存率が低いことが確認されたが、一方で、MYC 単独の発現量とは相関がみられなかった。これは、MYC の発現量のみならず MYC と共役的に働く co-factor の発現等を総合的に反映する MYC module activity を用い、MYC の関わる転写制御活性との関連を見ることが可能となったことで、肺癌術後予後への影響を検出できたものと考えられる。
3. 本研究は miR-342-3p が、MYC の転写制御活性を、E2F1 を直接の標的にすることによって制御していることを示した。これは、MYC が co-factor と協調して下流の遺伝子の発現制御を行うこと、MYC の結合領域と E2F1 の結合領域はゲノム上で有意に近傍に存在することなどの既報とも合致する結果と考えられる。

以上の理由より、本研究は博士（医学）の学位を授与するにふさわしい価値有するものと評価した。