

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 鈴木 俊裕

論 文 題 目

**Suppression of the TGF- β 1-induced protein expression of
SNAI1 and N-cadherin by miR-199a**


(TGF- β 1 により誘導される SNAI1 と N-カドヘリンの
タンパク質発現の miR-199a による抑制)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅 英 

名古屋大学教授

委員

門 松 健 治 

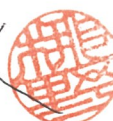
名古屋大学教授

委員

中 村 栄 男 

名古屋大学教授

指導教授

柳 野 正 人 

論文審査の結果の要旨

本研究では、miR-199a と上皮間葉転換に関わる制御因子である SNAI1 との関係について、特に細胞接着分子の発現の変化に着目して解析した。まず、miR-199a が SNAI1 の翻訳を抑制しタンパク質発現を抑制することを確認した。さらに miR-199a を強制発現させた細胞で N-カドヘリンのタンパク質量が低下し、claudin-1 のタンパク質量が上昇することを確認した。miR-199a の標的部位を持たない SNAI1 を導入した細胞に miR-199a を強制発現させると claudin-1 のタンパク質量は低下した。このことより miR-199a の claudin-1 の発現上昇の機序の一部には SNAI1 が関与していることが示された。最後に miR-199a が N-カドヘリンの翻訳を直接抑制していることを確認した。TGF- β 1 で SNAI1 と N-カドヘリンの発現が誘導されるが、この場合でも miR-199a はこれらの発現を抑制した。miR-199a は SNAI1 と N-カドヘリンを直接の標的とし TGF- β を介した上皮間葉転換に関わるタンパク質発現の負の制御因子として働くことが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. pGL3 MC plasmid が SV40promotor-luciferase-target site を含む部分-polyA の mRNA に転写される。マイクロ RNA が target site に結合し、この mRNA を変性させることで luciferase タンパク質への翻訳が妨げられ、luciferase 活性が下がる仕組みとなっている。
2. miR-199a のノックアウトマウスでは骨形成に関わっているという報告がある。また癌との関連について報告が多く、例えば乳がんでは発現が上昇している報告がある。今回の検討で TGF- β の負の因子として SNAI1、N-カドヘリンの間葉系マーカーを抑制しており、転移に対して抑制的に働く可能性がある。
3. SNAI1 は上皮間葉転換の引き金としての機能を持ち、細胞の遊走能を上昇させる。TGF- β 1 により細胞の形態は紡錘形に変化し、SNAI1 を抑制している miR-199a により細胞の形態が完全ではないが元に戻る傾向を認めた。

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	鈴木 俊裕
試験担当者	主査	高橋 雅典	門松 建治	中野 孝
	指導教授	柳野 ひと		
(試験の結果の要旨)				
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。				
1. Luciferase AssayでマイクロRNAによりLuciferase活性が下がる仕組みについて				
2. miR-199aの位置づけについて				
3. SNAI1の機能とSNAI1抑制が細胞に及ぼす変化について				
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、腫瘍外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。				