

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 出口 彰 一

論 文 題 目

Oncogenic Effects of Evolutionarily Conserved Non-coding RNA

*ECONEXIN* on Gliomagenesis

(進化学的に保存された非翻訳 RNA *ECONEXIN* の

神経膠腫形成に関わる発がん効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

荒川 定親   
名古屋大学教授

委員

阿松 健治   
名古屋大学教授

委員

高橋 隆   
名古屋大学教授

指導教授

若林 俊彦 

## 論文審査の結果の要旨

近年、長鎖非翻訳 RNA (long non coding RNA: lncRNA) が腫瘍形成に関わることが明らかとなってきた。本研究ではヒトとマウスの進化学的保存性に着目し、神経膠腫形成に関わる新規の lncRNA、LINC00461 (ECONEXIN) を同定した。ECONEXIN および C130071C03Rik (マウスオルソログ) はヒト神経膠腫および神経膠腫自然発生マウスモデルで正常脳より有意に発現が上昇していた。神経膠腫細胞株 U87 および U251 において ECONEXIN は細胞質に優位に局在していた。siRNA を用いて ECONEXIN をノックダウンすると miR-411-5p の発現が増加し、その標的のトポイソメラーゼ 2 アルファ (TOP2A) を抑制すると共に、細胞増殖を減少させることを示した。以上から ECONEXIN は microRNA(miRNA) との相互作用により DNA 複製を亢進し、腫瘍形成に関わる lncRNA であることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ECONEXIN はいまままでに機能に関する報告のない新規の lncRNA である。哺乳類、鳥類に高度に保存され、神経組織に特異的に発現していた。ヒト神経膠腫では正常脳より有意に高発現し、さらに神経膠腫形成マウスモデルでは前がん状態から発現が上昇し、腫瘍形成期にさらに発現が亢進することを発見した。
2. lncRNA は細胞内局在によって機能が異なるとされている。核内の lncRNA はクロマチン修飾因子や転写因子をリクルートし、細胞質内の lncRNA は miRNA との相互作用や mRNA の安定化を介し遺伝子発現を制御するとされている。本研究では RNA-FISH の結果、ECONEXIN は優位に細胞質に存在していたが、一部核内にも存在していた。実際に神経膠腫において lncRNA の TUG1 は細胞質での機能のみならず核内でも PRC2 のリクルートに寄与することが報告されており、ECONEXIN も同様に核と細胞質双方での機能を有する可能性が示唆される。
3. ECONEXIN のターゲットは miR-411-5p 以外にも存在する可能性がある。公共のデータベースである miRWalk 2.0 を用いると 51 の miRNA が ECONEXIN と C130071C03Rik に miRNA 結合部位を有した。興味深いことに TCGA のデータベースの解析結果から、神経膠腫(n=526)において 51 miRNA の中で 42 miRNA(82.4%)は ECONEXIN の発現量と有意な逆相関を示した。神経膠腫において ECONEXIN は複数の miRNA の機能を阻害し、遺伝子発現を制御している可能性が示唆される。本研究では偽陽性を回避するために miRNA の結合部位の予測結果に複数の CLIP-seq の結果を組み合わせた実践的なデータベースである starBase v2.0 を用いて miR-411-5p を同定し機能解析を行った。

本研究は神経膠腫形成に関わる新規の lncRNA の機能を解析し、新たな知見を提供した。

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	出口 彰一
試験担当者	主査 荒川 宏親 門松 健治 高橋 隆 指導教授 若林 俊彦			

(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. ECONEXINに関する報告と特徴について
2. ECONEXINの核内での機能について
3. miR-411-5p以外のmicroRNAとの相互作用について

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、脳神経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。