

## 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 Sebastian Griesing

論 文 題 目


TTF-1-regulated miR-532-5p targets KRAS and MKL2 oncogenes and induces apoptosis in lung adenocarcinoma cells

(TTF-1により制御される miR-532-5p は KRAS および MKL2 を標的とし、肺腺癌の細胞死を誘導する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 雅 東 

名古屋大学教授

委員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

清 井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 隆 

## 論文審査の結果の要旨

転写因子 Thyroid transcription factor-1 (TTF-1、別名 NKX2-1)はリネジサバイバルがん遺伝子として肺腺がんの発生にかかわっている。興味深いことに、TTF-1は、がん遺伝子機能を有する一方で、がん抑制遺伝子として働くことも報告されており、がん細胞に対して両刃の刃的機能を有する。我々は TTF-1 のがん抑制遺伝子機能を調べるため、臨床肺腺がん検体および TTF-1 発現誘導細胞を用いて mRNA/miRNA 発現プロファイルを取得した。両者の統合的解析により新規 TTF-1 標的 miRNA として CLCN5 遺伝子のイントロン領域に存在する miRNA、miR-532-5p を同定した。TTF-1 は miR-532-5p 上流 8 kb 部位に結合することで、CLCN5 遺伝子発現とは無関係に miR-532-5p のみの発現調節を行っていた。さらに我々は、miR-532-5p の新規標的遺伝子として、KRAS と MKL2 を同定した。すなわち、肺腺がん細胞に miR-532-5p を導入すると、両遺伝子発現抑制と共にアポトーシスを生じる。アポトーシスは KRAS 変異の有無にかかわらず発生するが、KRAS 下流 MEK-ERK シグナルに対する miR-532-5p の影響は、KRAS 依存性増殖を示すがん細胞においてのみ観察された。一方、MKL2 に対する影響は KRAS 依存性の有無にかかわらず観察された。以上の結果は、TTF-1 が miR-532-5p 発現と、miR-532-5p 標的遺伝子 KRAS/MKL2 の発現抑制を通じてがん抑制遺伝子機能を発揮することを示している。以上、本研究は、TTF-1 の標的としてはじめて miRNA を報告すると共に、がん抑制機能発揮経路のひとつを明らかにしたものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 我々を含むグループは、これまで TTF-1 がリネジサバイバルがん遺伝子として働くこと、また、TTF-1 ノックダウンが肺腺がんにおいてアポトーシスを誘導することを報告している。一方で、TTF-1 高発現患者は低発現患者に比べて予後がよい。このように TTF-1 はがん遺伝子、およびがん抑制遺伝子の両性質を有する諸刃の刃として機能する。今回の研究は、両機能のうちのがん抑制機能に注目して、miR-532-5p を介する経路を発見、報告したものである。
2. 我々の研究以前に、肺がんにおける miR-532-5p 機能は全く知られていなかった。他のがんにおいても、悪性黒色腫で一報の論文があるのみであった。宿主遺伝子 CLCN5 はクロールチャンネルであり、近位尿細管におけるアルブミンの再吸収機能に関与していると考えられているが、発現様式、機能とも miR-532-5p とは独立している。
3. 肺腺がん 75 検体を解析したところ、TTF-1 と KRAS 発現間には負相関が観察された。

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	Sebastian Griesing
試験担当者		主査	高橋雅東	川松健治
		指導教授	高橋隆	

## (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. 実験結果はmiR-532-5pがTTF-1の標的であること、また、miR-532-5pががん抑制機能を有しアポトーシスを誘導することを示している。こうしたがん抑制機能にもかかわらず、なぜTTF-1は発がん機能を発揮するのか。
2. miR-532-5pと宿主遺伝子CLCN5の機能としてこれまでどのようなことが知られていたか。
3. miR-532-5pとKRAS発現は肺がん患者でどのような関係があるか。

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、分子腫瘍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。