

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	天然化合物による細胞内microRNAとAnnexin A2による細胞外microRNA調節機構の解明
Title(English)	Regulation of intracellular microRNA by natural products and extracellular microRNA by Annexin A2.
著者(和文)	萩原啓太郎
Author(English)	Keitaro Hagiwara
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9956号, 授与年月日:2015年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:黒川 顕,徳永 万喜洋,川上 厚志,立花 和則,中島 信孝
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9956号, Conferred date:2015/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲 第		号	学位申請者氏名		萩原 啓太郎	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	黒川 顕		教授		中島 信孝	准教授
	審査員	徳永 万喜洋		教授	審査員		
		川上 厚志		准教授			
		立花 和則		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本博士論文は、細胞内と細胞外 microRNA (miRNA) の制御機構を研究したものである。細胞内の miRNA は天然化合物により、制御できることを明らかにしている。細胞外 miRNA は論文提出者が同定したたんぱく質によって制御していることが示されている。本博士論文は、序文を含む次の 4 つの章によって構成されている。

第一章では、序論として研究の背景について述べている。遺伝子異常によって起こるがんの発生メカニズムを示し、これまでに論文提出者が共同で行った研究成果について明記している。そのひとつとして、糖鎖修飾関連たんぱく質である RPN2 遺伝子の以上により、CD63 膜たんぱく質の糖鎖修飾の変化が起こり、がんの悪性化に関与していることを説明している。また、miRNA と呼ばれる非翻訳小分子 RNA の発現異常もがんの発生において重要な働きを有していることを概説し、これまでに論文提出者が共同で行った研究成果について明記している。そして、miRNA を用いた治療戦略の問題点について提起している。論文提出者は、がんにおける細胞内と細胞外での miRNA の役割を述べ、その制御機構を明らかにすることで miRNA を用いたがん治療に本研究が貢献できる可能性を説明している。

第二章では、赤ワインに多く含まれている天然化合物のひとつであるレスベラトロールに着目して、レスベラトロールによる miRNA 制御機構を明らかにしている。まず、レスベラトロール添加による薬剤耐性の減弱、浸潤能の低下を複数の乳がん細胞株において確認している。さらに、免疫不全マウスに乳がん細胞株を移植後、レスベラトロールを腹腔内投与すると、腫瘍形成能が低下することも明らかにしている。抗がん作用が miRNA を介して働いているか検討しており、レスベラトロールを乳がん細胞に添加することで、多くのがん抑制的な miRNA の発現が上昇することを確認した。また、miRNA と結合し、標的 mRNA の切断を行うたんぱく質である Ago2 の発現がレスベラトロール添加によって誘導され、これにより RNA 干渉効果が延長することを確認している。さらに、レスベラトロール類似体の一つであるプテロスチルベンが、レスベラトロールと同様の作用機序で、Ago2 依存的な miRNA による抗がん作用を示すことも見いだしている。以上の結果から、レスベラトロールは、Ago2 とがん抑制性 miRNA の発現を同時に誘導し、多様な抗がん作用を示すことを明らかにした。特に天然化合物が、miRNA の生合成経路に関与しており、Ago2 の発現を誘導するという結果は、これまでに報告されていなかった新しい発見である。

第三章では、第二章で示したレスベラトロールだけでなく、他の天然化合物も同様に miRNA を制御して抗がん作用を示すか確認するために、miRNA に注目したスクリーニング系を構築している。実際に、約 140 種類の天然化合物を検討し、3 種類の天然化合物が特定の miRNA を上昇させ、抗がん作用を持つことを明らかにしている。このスクリーニング系を用いることで、miRNA を制御する天然化合物を容易に同定することができ、新規抗がん剤を発見することに貢献できると考えられる。

第四章では、細胞外に存在する miRNA に注目した研究を行っている。miRNA は血液中など細胞外にも存在し、様々な生命現象において重要な働きを担っていることが近年明らかになっている。特に、がん患者では健常人と比較して血液中の miRNA のプロファイリングが異なるため、miRNA はバイオマーカーとして期待されている。血液中の miRNA は、Extracellular vesicle (EV) と呼ばれる脂質二重膜をもつ小胞顆粒に内包されていることが報告されているものの、miRNA が EV へ内包されるメカニズムは明らかになっていない。論文提出者は miRNA が EV に内包される際に重要となるたんぱく質を同定している。第四章の最後には「総括」として、以上の結果をまとめ、今後の展望を述べている。

なお、本論文の第二章から第四章で得られた研究成果は、国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野落谷孝広分野長の指導の下で行われている。すべての研究成果で論文提出者が主体となって研究計画を考案し、分析および検証を行っており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上を要するに、本博士論文は細胞内と細胞外 microRNA の制御機構を詳細に明らかにしており、理学的上貢献するところ大である。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

