

氏名	藤原 智 洋
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4901 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Clinical Relevance and Therapeutic Significance of microRNA-133a Expression Profiles and Functions in Malignant Osteosarcoma-Initiating Cells (骨肉腫がん幹細胞分画におけるmicroRNA-133aの臨床的 意義ならびに治療的意義)
--------	---

論文審査委員	教授 豊岡 伸一 教授 柳井 広之 准教授 大内田 守
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

様々な悪性腫瘍において、腫瘍組織内に潜む治療抵抗性の高い細胞分画を標的とした新規治療法の研究開発が進んでいる。我々は骨肉腫 CD133 高発現細胞分画において浮遊細胞塊形成能力、薬剤抵抗性、浸潤能および増腫瘍能が亢進していることを確認した。また、網羅的解析によりこの分画で発現高値を示す miR-133a を特定し、locked nucleic acid (LNA) による機能阻害により浸潤能が抑制されることを見出した。担癌動物に対する LNA・antimiR-133a とシスプラチンとの併用投与群において、それぞれの単独投与群よりも強い肺転移抑制効果および生存期間の延長が認められた。さらに、miR-133a 標的遺伝子の網羅的解析によりがん抑制性機能を有する複数の標的遺伝子が同定され、悪性形質への関与が裏付けられた。臨床検体を用いた解析においては、生検組織における miR-133a 発現高値およびその標的分子の発現低値が患者の予後不良と有意な相関関係にあることが判明した。我々は骨肉腫組織内に潜む悪性形質の強い細胞集団を新規 microRNA 阻害剤と現行化学療法の併用により制御できる可能性を明らかにした。

論文審査結果の要旨

本研究は、骨肉腫における癌幹細胞の性質を有する腫瘍細胞の特徴、さらにはマイクロ RNA に注目した骨肉腫に対する新しい治療戦略の可能性を示した研究である。骨肉腫の分子腫瘍学的特徴とその知見の臨床応用について意義のある知見を得たものとして価値のある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。