

氏名	吉田 晶
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5647号
学位授与の日付	平成30年3月23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 and Functional Significance of Intracellular and Extracellular <i>microRNA-25-3p</i> in Osteosarcoma (骨肉腫における細胞内・細胞外 <i>microRNA-25-3p</i> の臨床的および機能的意義)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 柳井広之 准教授 大内田 守

### 学位論文内容の要旨

我々はこれまでに網羅的解析をもとに骨肉腫細胞からの *miR-25-3p* の細胞外への分泌および患者血清中の存在を特定した。本研究では、*miR-25-3p* の細胞内外における機能および組織における発現の臨床的意義を検討することを目的とした。骨肉腫の治療前生検組織における発現を検討した結果、*miR-25-3p* は臨床予後と負の相関関係があり、逆に標的遺伝子である *Dkk3* は臨床予後と正の相関関係があることが判明した。骨肉腫細胞における *miR-25-3p* は腫瘍増殖、浸潤、薬剤耐性において促進的に機能し、*Dkk3* はその逆の機能を示した。分泌型 *miR-25-3p* はエクソソーム分画に包まれ血管内皮細胞を含む微小環境に働きかけ腫瘍進展に関与していることが明らかとなった。*miR-25-3p* の細胞内外における腫瘍促進的な機能が明らかになり、新しいバイオマーカーあるいは治療標的としての可能性が期待される。

### 論文審査結果の要旨

本研究は骨肉腫細胞の内外における *miR-25-3p* の機能と組織における発現の臨床的意義を検討したものである。骨肉腫症例の治療前生検組織における発現を検討したところ、*miR-25-3p* は臨床予後と負の相関関係があり、逆に標的遺伝子である *Dkk3* は予後と正の相関関係があることが判明した。骨肉腫細胞における *miR-25-3p* は腫瘍増殖、浸潤、薬剤耐性について促進的に機能し、*DKK3* はその逆の機能を示した。分泌型 *miR-25-3p* はエクソソーム分画に包まれ、血管内皮細胞を含む微小環境に働きかけ腫瘍進展に関与していることが明らかとなった。*miR-25-3p* の細胞内外における機能が明らかとなり、新しいバイオマーカーとなる可能性が示された。研究の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、骨肉腫に関する重要な知見を得たものと評価される。

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。