

氏名	藤 智和
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 5872 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Detection of Circulating MicroRNAs with Ago2 Complexes to Monitor the Tumor Dynamics of Colorectal Cancer Patients during Chemotherapy (Ago2タンパク質に関連した循環マイクロRNA測定を用いた大腸癌化学療法患者の抗腫瘍効果のモニタリング)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 田端雅弘 准教授 大内田守

学位論文内容の要旨

血漿中の循環 miRNA は Argonaute2 蛋白質に結合した Ago2-miRNA と、細胞外小胞体に含まれる EV-miRNA の形態で存在しており、我々は血漿から Ago2-miRNA を分離測定する技術を構築した。

大腸癌細胞株を用いた実験で、Ago2-miR-21 が癌細胞からの能動的な放出のみならず抗癌剤投与による細胞死に伴って細胞外に放出されることが実証された。大腸癌切除標本の原発病変および肝臓転移部位の両方において miR-21 と miR-200c が豊富に発現していた事から Ago2-miR-21 を能動的放出と細胞溶解、Ago2-miR-200c を細胞溶解のバイオマーカー候補として、全身化学療法を受けた肝転移を有する結腸直腸癌 (CRC) 患者の治療前ならびに治療中の血液を用いて評価した。血漿 Ago2-miR-21 発現量は、CRC を有する患者と有さない患者を区別することが可能であり、化学療法中の血漿 Ago2-miR-21 および-200c の発現量推移は治療に対する腫瘍応答を予測する可能性が示唆された。

能動的に放出される循環 Ago2-miRNA を測定することは腫瘍を有する患者をスクリーニングすることができ、細胞溶解により受動的に放出される Ago2-miRNA を測定することは化学療法中の腫瘍動態を監視できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、血漿中の循環 miRNA と Argonaute2 タンパクが結合した Ago2-miRNA の大腸癌患者スクリーニングと治療反応モニタリングのバイオマーカーとしての有用性を検証するために行われた。大腸癌細胞株を用いた実験から、Ago2-miRNA は癌細胞増殖による能動的排出に加えて、抗癌剤投与による細胞死に伴って細胞外に排出(受動的放出)されることが実証された。次に大腸癌患者血漿を用いた実験から、Ago2-miR-21 は能動的放出と受動的放出が行われているが、Ago-miR-200c は受動的放出が行われていることを示した。

能動的に放出される循環 Ago2-miRNA の測定による癌患者スクリーニング、および受動的に放出される Ago2-miRNA の測定によって化学療法中の腫瘍動態評価が可能となることを示した価値ある研究である。

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。