

氏名	久保田 暢人
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 6096 号
学位授与の日付	令和 2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	Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer (遠隔転移を伴う大腸癌の予後因子としてのマイクロ RNA-31)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 田端雅弘 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

MSI/KRAS/BRAF で分類した各大腸癌群に対して miRNA アレイを行い、BRAF 変異型 +non-MSI 大腸癌にのみ有意な発現増加を認めた miR-31 に注目し、予後バイオマーカーとしての可能性を検討した。StageIV 大腸癌 67 例を対象とし、腫瘍組織/正常粘膜組織の miR-31 発現比と予後を検討した。内訳は KRAS 変異型 15 例 (22%)、BRAF 変異型 4 例 (6%)、両遺伝子野生型 48 例 (72%) で、全例 non-MSI であった。miR-31 発現比の中央値は 3.45 であり、cut off 値を 3.5 に設定して 2 群に分けたところ、高発現群 (n=33) の生存期間中央値 (MST) は 20.1 ヶ月であり、低発現群 (n=34) の 38.3 ヶ月に対して有意に予後不良であった (p=0.03)。miR-31 は予後不良大腸癌群を選別するバイオマーカーとなる可能性が示され、その機能解析により新規個別化治療薬の開発が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は進行大腸癌に対する予後推測のバイオマーカーとして microRNA の役割を評価するために行われた。

microRNA として予後不良大腸癌のリスクファクターである BRAF 変異と有意な相関を示すと報告されている miR-31 を選択した。

The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースを利用した検討では BRAF 変異型は野生型に比べて有意に miR-31 が高発現であった。

StageIV 大腸癌 67 例、内訳は KRAS 変異型 15 例 (22%)、BRAF 変異型 4 例 (6%)、両遺伝子野生型 48 例 (72%) において BRAF 変異型は KRAS 変異型、野生型に比べ有意に予後不良であった。腫瘍組織/正常組織 miR-31 発現比と予後の検討では高発現群の生存期間中央値 (MST) 20.1 ヶ月で低発現群の MST38.3 ヶ月に比し有意に予後不良であった。以上より miR-31 は大腸癌の予後推測のバイオマーカーとなりうる事が示された。今後の検討により、miR-31 発現阻害剤による大腸癌予後向上がもたらされる可能性を示した価値ある研究と考える。

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。