

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 中島 健吾

〔題名〕

Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in ovarian high-grade serous carcinoma cells

(卵巣高異型度漿液性腺癌において異常に発現するlong non-coding RNAの同定)

〔要旨〕

目的；本研究は、卵巣高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous carcinoma : HGSC) において異常に発現するlong non-coding RNA (lncRNA) の同定を目的とした。

方法；HGSC細胞株、正常ヒト卵巣上皮細胞および正常卵巣組織から抽出したtotal RNAについて、84種類のlncRNAの発現を網羅的に解析できるPCRアレイで解析し、HGSC細胞株で異常に発現するlncRNAを同定した。同定したlncRNAの機能を調べるため、それらの発現を改変したHGSC細胞株を樹立し、細胞増殖能、遊走能、細胞周期およびアポトーシスにおける影響を調べた。また、同定したlncRNAの発現レベルを多症例の正常卵巣組織および卵巣HGSC組織において解析した。

結果；HGSC細胞株で高発現している6個のlncRNAおよび低発現している4個のlncRNAの合計10個をHGSC細胞株で異常に発現するlncRNAとして同定した。我々は、同定したlncRNAのうち4個のlncRNAの発現を改変したHGSC細胞株を樹立した：すなわち、HGSC細胞株で高発現している2個のlncRNAを発現抑制した細胞株および低発現している2個のlncRNA (MEG3およびPOU5F1P5) を過剰発現した細胞株のそれぞれである。樹立した4つの細胞株において、細胞増殖、細胞周期およびアポトーシスについては、コントロール細胞株と比較して有意差はみられなかったが、細胞遊走能については、MEG3およびPOU5F1P5を過剰発現したHGSC細胞株において有意に抑制された。さらに、HGSC細胞株で低発現している4個のlncRNAは、卵巣HGSC組織においても正常卵巣組織に比べ、低発現であることが確認された。

結論；我々は、卵巣HGSCにおいて異常に低発現している4個のlncRNAを同定した。

学位論文審査の結果の要旨

令和2年8月11日

報告番号	甲 第 1587 号	氏 名	中島 健吾
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	松山 貴春	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in ovarian high-grade serous carcinoma cells (卵巣高異型度漿液性腺癌において異常に発現する long non-coding RNA の同定)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in ovarian high-grade serous carcinoma cells (卵巣高異型度漿液性腺癌において異常に発現する long non-coding RNA の同定) 掲載雑誌名 Reproductive Medicine and Biology 第 19 巻 第 3 号 P. 277 ~ 285 (2020 年)			
(論文審査の要旨) 卵巣癌は婦人科領域において最も致死的な癌であり、その中でも高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous carcinoma : HGSC) は最も悪性度が高く、卵巣癌症例の約 2/3 を占める。学位申請者らはこの HGSC の予後 (5 年生存率 30~40%) を改善するため、HGSC の進行と悪性化に関わる分子機構を解明する目的で、HGSC において異常に発現する long non-coding RNA (lncRNA) の同定を行った。 (方法) HGSC 細胞株、正常ヒト卵巣上皮細胞および正常卵巣組織から抽出した total RNA について、84 種類の lncRNA の発現を網羅的に解析できる PCR アレイで解析し、HGSC 細胞株で異常に発現する lncRNA を同定した。同定した lncRNA の機能を調べるため、それらの発現を改変した HGSC 細胞株を樹立し、細胞増殖能、遊走能、細胞周期およびアポトーシスにおける影響を調べた。また、同定した lncRNA の発現レベルを多症例の正常卵巣組織および卵巣 HGSC 組織で解析した。 (結果) HGSC 細胞株で高発現している 6 個の lncRNA および低発現している 4 個の lncRNA の合計 10 個を HGSC 細胞株で異常に発現する lncRNA として同定した。同定した lncRNA のうち 4 個の lncRNA の発現を改変した HGSC 細胞株を樹立した (HGSC 細胞株で高発現している 2 個の lncRNA を発現抑制した細胞株および低発現している 2 個の lncRNA (MEG3 および POU5F1P5) を過剰発現した細胞株)。樹立した 4 つの細胞株において、細胞増殖、細胞周期およびアポトーシスについては、コントロール細胞株と比較して有意差はみられなかったが、細胞遊走能については、MEG3 および POU5F1P5 を過剰発現した HGSC 細胞株において有意に抑制された。さらに、HGSC 細胞株で低発現している 4 個の lncRNA は、卵巣 HGSC 組織においても正常卵巣組織に比べ、低発現であることが確認された。 (結論) 卵巣 HGSC において異常に低発現している 4 個の lncRNA を同定した。 本研究は、高い悪性度を示す卵巣癌 (HGSC) において異常発現している 4 個の long non-coding RNA を明らかにしたものであり、細胞遊走能へ影響を及ぼす機能的メカニズムについては未解決ではあるが、将来的に HGSC の診断および治療に応用できる可能性があり、学位論文として十分価値あるものと認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。