

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 徳久 晃弘

〔題名〕

Exosomal miR-141-3p Induces Gemcitabine Resistance in Biliary Tract Cancer Cells
(胆道癌細胞におけるエクソソーム miR-141-3p によるゲムシタビン耐性の誘導)

〔要旨〕

背景：ゲムシタビン（GEM）は胆道癌に対する多剤併用化学療法において中心的な役割を果たしている。しかしながら、GEM 耐性化により胆道癌の予後は不良である。エクソソームは腫瘍増殖、転移、免疫異常に加え、化学療法抵抗性においても重要な働きを担っていると考えられている。本研究では胆道癌におけるエクソソームの GEM 耐性に対する影響について検討した。

材料と方法：ヒト肝内胆管癌細胞株（CC-LP-1）とその GEM 耐性誘導細胞株（CC-LP-1-GR）、ヒト肝内胆管癌細胞株（HuCCA-1 と HuCCT1）を用いた。GEM 耐性は GEM 存在下での細胞生存率を、MTS アッセイを用いて解析した。エクソソームは超遠心法で分離し、ELISA 法を用いて定量した。包括的な遺伝子発現を、RNA シーケンスを用いて解析した。micro RNA (miRNA) mimic RNA をリポトランスフェクションした細胞株を用いて miRNA の影響について解析した。

結果：GEM 耐性株 CC-LP-1-GR 由来の培養上清とエクソソームを添加することで、親株 CC-LP-1 の GEM 耐性が亢進した。GEM 存在下において、CC-LP-1-GR と CC-LP-1-GR 由来のエクソソームを添加した CC-LP-1 では、CC-LP-1 と比較し、P53 経路の遺伝子セットの発現が負にエンリッチした。CC-LP-1 と CC-LP-1-GR のエクソソーム内の miRNA 発現を比較したところ、CC-LP-1-GR 由来のエクソソーム内の miR-141-3p は CC-LP-1 に比べて高発現していた。GEM 存在下において CC-LP-1 に miR-141-3p の mimic RNA をトランスフェクションすると CC-LP-1 の GEM 耐性が亢進した。

結論：ヒト胆道癌細胞株 CC-LP-1 由来の GEM 耐性株 CC-LP-1-GR はエクソソーム内の miR-141-3p によって GEM 耐性を獲得している可能性が示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和6年8月6日

報告番号	医博甲第 1708 号	氏名	徳久 晃弘
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	久野 浩昭	
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。)			
Exosomal miR-141-3p Induces Gemcitabine Resistance in Biliary Tract Cancer Cells (胆道癌細胞におけるエクソソーム miR-141-3p によるゲムシタビン耐性の誘導)			
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。)			
Exosomal miR-141-3p Induces Gemcitabine Resistance in Biliary Tract Cancer Cells (胆道癌細胞におけるエクソソーム miR-141-3p によるゲムシタビン耐性の誘導)			
掲載雑誌名 Anticancer Research 第 44 巻 第 7 号 P. 2899 ~ 2908 (2024 年 7 月 掲載)			
著者 (全員を記載) Akihiro Tokuhisa, Ryouichi Tsunedomi, Yuta Kimura, Masao Nakajima, Mitsuo Nishiyama, Hidenori Takahashi, Tatsuya Ioka, Shogo Kobayashi, Hidetoshi Eguchi, and Hiroaki Nagano			
(論文審査の要旨)			
<p>ゲムシタビン (GEM) は胆道癌に対する多剤併用化学療法において中心的な役割を果たしている。しかしながら、抗腫瘍効果は不十分であり、胆道癌が GEM に対して化学療法抵抗性を有していると考えられる。エクソソームは腫瘍増殖、転移、免疫異常に加え、化学療法抵抗性においても重要な働きを担っていると考えられている。本研究では胆道癌におけるエクソソームの GEM 耐性に対する影響について検討した。</p> <p>細胞株としてヒト肝内胆管癌細胞株 (CC-LP-1) とその GEM 耐性誘導細胞株 (CC-LP-1-GR)、ヒト肝内胆管癌細胞株 (HuCCA-1 と HuCCT1) を用いた。GEM 耐性は GEM 存在下での細胞生存率を、MIS アッセイを用いて解析した。エクソソームは超遠心法で分離し、ELISA 法を用いて定量した。包括的な遺伝子発現を、RNA シーケンスを用いて解析した。micro RNA (miRNA) mimic RNA をリポトランスフェクションすることで miRNA の影響について解析した。</p> <p>GEM 耐性株 CC-LP-1-GR 由来の培養上清とエクソソームを添加することで、親株 CC-LP-1 の GEM 耐性が亢進した。GEM 存在下において、CC-LP-1-GR と CC-LP-1-GR 由来のエクソソームを添加した CC-LP-1 では、CC-LP-1 と比較し、CCND2 をはじめとする P53 経路の遺伝子セットの発現が有意に負にエンリッチした。CC-LP-1 と CC-LP-1-GR のエクソソーム内の miRNA 発現を比較したところ、CC-LP-1-GR 由来のエクソソーム内では CCND2 を標的とする miR-141-3p が CC-LP-1 に比べて高発現していた。GEM 存在下において CC-LP-1 に miR-141-3p の mimic RNA をトランスフェクションすると標的遺伝子である CCND2 の発現は低下し、CC-LP-1 の GEM 耐性の亢進、エクソソーム分泌量は増加した。</p> <p>ヒト胆道癌細胞株 CC-LP-1 由来の GEM 耐性株 CC-LP-1-GR はエクソソーム内の miR-141-3p によって GEM 耐性を獲得している可能性が示された。</p>			
<p>本研究は、胆道癌におけるエクソソームが GEM 耐性に関与していることに加えて、エクソソーム内の miR141-3 が p53 経路を抑制することにより GEM 耐性を誘導に関連していることを明らかにした論文である。</p> <p>よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p>			