

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 岡田 真希

〔題名〕

Identification of long noncoding RNAs downregulated specifically in ovarian high-grade serous carcinoma

(卵巣高異型度漿液性腺癌において特異的に低発現を示す long noncoding RNA の同定)

〔要旨〕

卵巣高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous carcinoma : HGSC) は卵巣癌の中で最も一般的な組織型であり、卵巣癌全体の 70% を占め、その大部分が卵管上皮から発生する。最も急速に進行する癌種の一つであり、予後不良であるため、HGSC の発生と悪性度に関与する分子機構を解明することは不可欠である。近年、コード遺伝子がゲノムの 2% 未満であることが示され、非コードゲノム内の異常が癌の形質を決定する大きな要因となることが明らかになってきている。non-coding RNA (ncRNA) の発現異常は HGSC においても高頻度に生じており、癌を引き起こす可能性があると考えられている。このうち long non-coding RNAs (lncRNA) は、タンパク質に翻訳されない 200 塩基以上の転写産物であり、様々な癌種との関連が明らかになっている。HGSC において lncRNA がその進展や悪性度に関与しているかどうかを調べるため、HGSC において特異的に発現する lncRNA の同定を試みた。まず、HGSC、およびその起源と考えられている正常卵巣と卵管組織検体から total RNA を抽出し、癌に関連する 84 種類の lncRNA の発現を解析できる PCR アレイを用いて解析した。次に、real-time RT-PCR にて正常卵巣および卵管の複数の検体と比較し、HGSC 検体において特異的な発現を示す lncRNA を同定した。同定した 11 個の lncRNA (ACTA2-AS1、ADAMTS9-AS2、CBR3-AS1、HAND2-AS1、IPW、LINC00312、LINC00887、MEG3、NBR2、TSIX、XIST) は全て HGSC 検体において低発現であった。我々は ADAMTS9-AS2、CBR3-AS1、NBR2 を選出し、これらの機能解析のため、それぞれの lncRNA を 2 種類の卵巣癌細胞株で過剰発現させた細胞株を樹立し、細胞増殖能、遊走能、浸潤能における影響を調べた。ADAMTS9-AS2 の過剰発現細胞株において、細胞増殖は抑制されたが、細胞遊走と浸潤は促進された。CBR3-AS1 と NBR2 の過剰発現細胞株において、細胞遊走は促進される傾向にあったが、細胞増殖と浸潤に有意差を認めなかった。

我々は HGSC において特異的に低発現を示す 11 個の lncRNA を同定した。このうち、CBR3-AS1、NBR2、ADAMTS9-AS2 は HGSC の悪性度においてそれぞれ特異的な機能を有していた。

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 7 年 / 月 28 日

報告番号	医博甲第 1730 号	氏名	岡田 真希
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	白石 晃司	
	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 long noncoding RNAs downregulated specifically in ovarian high-grade serous carcinoma (卵巢高異型度漿液性腺癌において特異的に低発現を示す long noncoding 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 long noncoding RNAs downregulated specifically in ovarian high-grade serous carcinoma (卵巢高異型度漿液性腺癌において特異的に低発現を示す long noncoding RNA の同定)			
掲載雑誌名 Reproductive Medicine and Biology			
第 23 巻 第 1 号 P. c12572 (2024 年 4 月 掲載)			
著者 (全員を記載) Maki Hayashi-Okada, Shun Sato, Kengo Nakashima, Takahiro Sakai, Tetsuro Tamehisa, Takuya Kajimura, Isao Tamura, Kotaro Sueoka, Norihiro Sugino			
(論文審査の要旨)			
卵巢高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous carcinoma : HGSC) は卵巢癌の中で最も一般的な組織型であり、卵巢癌全体の 70% を占め、その大部分が卵管上皮から発生する。最も急速に進行する癌種の一つであり、予後不良であるため、HGSC の発生と悪性度に関与する分子機構を解明することは不可欠である。近年、ヒト遺伝子の翻訳領域が全ゲノムの 2% 未満であることが示され、非翻訳領域内の異常が癌の形質を決定する大きな要因となることが明らかになってきている。non-coding RNA (ncRNA) の発現異常は HGSC においても高頻度に見えており、癌を引き起こす可能性があると考えられている。このうち long non-coding RNAs (lncRNA) は、タンパク質に翻訳されない 200 塩基以上の転写産物であり、様々な癌種との関連が明らかになっている。HGSC において lncRNA がその進展や悪性度に関与しているかどうかを調べるため、HGSC において特異的に発現する lncRNA の同定を試みた。まず、HGSC、およびその起源と考えられている正常卵巢と卵管組織検体から total RNA を抽出し、癌に関連する 84 種類の lncRNA の発現を解析できる PCR アレイを用いて解析した。次に、real-time RT-PCR にて正常卵巢および卵管の複数の検体と比較し、HGSC 検体において特異的な発現を示す lncRNA を同定した。同定した 11 個の lncRNA (ACTA2-AS1, ADAMTS9-AS2, CBR3-AS1, HAND2-AS1, IPW, LINC00312, LINC00887, MEG3, NBR2, TSIX, XIST) は全て HGSC 検体において低発現であった。我々はこの中から ADAMTS9-AS2, CBR3-AS1, NBR2 を選出し、これらの機能解析のため、それぞれの lncRNA を 2 種類の卵巢癌細胞株で過剰発現させた細胞株を樹立し、細胞増殖能、遊走能、浸潤能における影響を調べた。ADAMTS9-AS2 の過剰発現細胞株において、細胞増殖は抑制されたが、細胞遊走と浸潤能は促進された。CBR3-AS1 と NBR2 の過剰発現細胞株において、細胞遊走は促進される傾向にあったが、細胞増殖と浸潤能に有意差を認めなかった。 これらの結果から、少なくとも 11 個の lncRNA が HGSC において特異的に低発現をしており、このうち、CBR3-AS1, NBR2, ADAMTS9-AS2 は HGSC の悪性度において細胞増殖能、細胞遊走能、浸潤能等の機能を調節していることが示唆された。 本論文は、卵巢高異型度漿液性腺癌において特異的な発現を示す long non-coding RNAs を同定し、その機能の一部を明らかにしたものであり、卵巢高異型度漿液性腺癌の新規の治療戦略に繋がるものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			