

氏 名	上田 英次郎
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 6577 号
学位授与の日付	2022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	Extracellular vesicle-shuttled miRNAs as a diagnostic and prognostic biomarker and their potential roles in gallbladder cancer patients (胆嚢癌患者における、診断、予後予測マーカーとしての細胞外小胞内の microRNAs とその役割としての可能性)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 吉野 正 教授 渡部昌実

### 学位論文内容の要旨

【背景】エクソソームは細胞から分泌される細胞外小胞（EVs）であり、核酸（miRNA、mRNA）やタンパク質を含み、細胞間情報伝達として機能している。我々は予後不良な胆嚢癌と血清 EVs 内 miRNA の関連、意義を調べた。【対象・方法】胆嚢癌、良性胆嚢疾患、健常人の計 119 例を対象とし、血清 500μl から EVs を回収した。miRNA マイクロアレイ解析を行い、癌で FC>2、かつ細胞増殖や EMT に関連する miRNA を抽出後、RT-qPCR により定量的に比較した。癌診断能、予後因子に加え、胆嚢癌細胞株（G415、NOZ）を用いた miRNA の増殖や浸潤能への影響について検討した。【結果】マイクロアレイ解析から miR-1246 と miR-451a の 2 種を抽出した。RT-qPCR にて、血清中 EVs 内の miR-1246 と miR-451a は、癌症例でそれぞれ有意に高値（P=0.005）および低値（P=0.001）であった。進行癌では、miR-1246 高値が独立した予後因子の 1 つであった。G415 への miR-1246、NOZ への miR-451a の過剰発現にて、それぞれ細胞増殖、浸潤能の亢進・抑制がみられた。

【結語】血清 EVs 内の miR-1246、miR-451a の発現は進行胆嚢癌と関連し、独立した予後因子の一つであり、また胆嚢癌の進展に関与していることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、胆嚢癌細胞から分泌される細胞外小胞（EVs）であるエクソソーム内に含有される microRNA を対象として、その機能や意義を基礎的・臨床的に解析した応用研究である。

岡山大学病院および関連施設で診療した胆嚢癌、良性胆嚢疾患、健常人の計 119 名の血清から EVs を回収し、miRNA マイクロアレイ解析にて関連が推定された miR-1246、miR-45a を抽出した。胆嚢癌では miR-1246 は上昇、miR-45a は低下しており、進行胆嚢癌では miR-1246 が独立した予後因子の一つであった。In vitro では、胆嚢癌細胞に miR-1246 を導入すると細胞増殖や浸潤能が亢進したが、miR-45a の導入では増殖抑制とアポトーシス誘導が確認された。

委員からは、早期胆嚢癌における臨床的な意義や in vitro での miR 導入実験における発現期間などの質問があったが、いずれに対して適切な回答が得られていた。また、胆嚢癌の組織染色のコントロールとして、良性疾患である胆嚢炎組織などと比較するべきとの意見もあった。

本研究は、血清 EVs 内の miR-1246、miR-45a の発現が胆嚢癌の進展に関与しており、進行胆嚢癌の独立した予後因子であることを明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。