

氏 名	小幡 泰介
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 7103 号
学位授与の日付	2024 年 9 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	MicroRNA-451a inhibits gemcitabine-refractory biliary tract cancer progression by suppressing the MIF-mediated PI3K/AKT pathway (microRNA-451a はゲムシタビン耐性の胆道癌の増殖を MIF を介した PI3K/Akt 経路の制御によって抑制する)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 松川昭博 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

我々は以前、胆嚢癌の診断と予後予測のための血清マーカーを調査し、脂質二重膜で保護された小さな細胞外小胞であるエクソソームに焦点を当て、胆嚢癌における潜在的な治療標的として microRNA-451a(miR-451a)を同定した。本研究では、胆道癌細胞株に miR-451a を導入することで、miR-451a が胆道癌の細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘導し、上皮間葉転換などの化学療法耐性を減少させることを見出した。さらにその機構は miR-451a がマクロファージ遊走阻害因子(MIF)を直接阻害し、PI3K/Akt 経路を下方制御することで達成された。これらの結果は胆嚢癌細胞株、ゲムシタビン(GEM)耐性胆嚢癌細胞株、GEM 耐性胆管癌細胞株で見られたほか、3D スフェロイドモデルや胆嚢癌オルガノイドでも細胞生存率を低下させた。これらの発見は miR-451a 補充療法が、GEM 耐性を含む胆道癌の治療戦略になりうることを示唆する。

論文審査結果の要旨

胆道癌は予後不良の悪性腫瘍であり、gemcitabine、cisplatin、そして最近では免疫チェックポイント阻害剤の durvalumab が標準的に使用されているが、まだ十分な効果がみられていない。本研究は、標的分子として同定された microRNA-451a (miR-451a) のヒト胆道癌における抗腫瘍効果を検証し、その作用機序を明らかにした基礎研究である。

まず、ヒト胆道癌細胞株に miR-451a を導入することで、アポトーシスを誘導して抗腫瘍活性を発揮することを確認した。また、miR-451a 導入が胆道癌細胞株の上皮間葉転換(EMT)などを抑制することで、悪性度を軽減することができることを明らかにした。その作用機序として、miR-451a がマクロファージ遊走阻害因子(MIF)のプロモーター活性を低下させることで PI3K/Akt 経路を抑制する経路を見出した。さらに、これらの抗腫瘍活性は胆嚢癌細胞株、gemcitabine 耐性胆嚢癌細胞株、gemcitabine 耐性胆管癌細胞株でもみられ、3D スフェロイドモデルや胆嚢癌オルガノイドでも増殖抑制効果を発揮した。

委員からは、MIF のノックダウン実験や miR-451a のオルガノイドへの penetration のイメージング、さらには in vivo 実験などの必要性が質問されたが、今回の研究では実施されていなかった。

本研究は、ヒト胆道癌細胞株において、miR-451a が MIF を低下させることで PI3K/Akt 経路を抑制し、アポトーシス誘導により抗腫瘍効果を発揮す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。