

# 学位論文抄録

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) の癌化のメカニズム: マイクロ RNA-101 と EZH2 の関連から  
(Carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN):  
Loss of microRNA-101 (miR-101) promotes overexpression of histone methyltransferase EZH2)

中原 修

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

## 学位論文抄録

**【目的】** 膵癌は予後不良な固形癌の一つである。その前癌病変として、膵管内乳頭粘液性腫瘍(膵 IPMN)があり、この悪性化への分子生物学的メカニズムを解明することは、膵癌の予防、診断、治療に寄与すると考えられる。Enhancer zeste of homolog 2 (EZH2)はポリコーム蛋白を構成する分子であり、その発現亢進は幾つかの癌種において認められ、悪性度や予後との相関が認められている。一方、microRNA (miRNA)は19から24塩基からなる低分子RNAで、遺伝子の転写調整に関与することが報告されている。今回、膵 IPMN の癌化に EZH2 の過剰発現とその制御に miRNA が関与していることを明らかにした。

**【対象・方法】** ヒト樹立膵癌細胞株(8種類)における EZH2 の mRNA と蛋白レベルの発現を PCR およびウェスタンブロッティング法を用いて検討した。さらに、膵癌細胞株を用いて、miR-101 の強制発現および抑制発現を行い、EZH2 の発現の変化を検討した。また、膵 IPMN の切除検体(癌部 19 例、非癌部 51 例)に対し、EZH2 の発現を免疫組織化学的に検討し、さらに、レーザーマイクロダイセクション法を用いて膵 IPMN の癌部および非癌部を選択的に切り出した後、両者の RNA を抽出しリアルタイム PCR 法で miR-101 発現を比較検討した。

**【結果】** すべての膵癌細胞株において mRNA および蛋白レベルでの EZH2 の発現を認めた。miR-101 低発現膵癌細胞株である MIA PaCa-2 に miR-101 を強制発現させた場合、EZH2 蛋白の有意な発現低下を認めた。一方、miR-101 高発現膵癌細胞株(PK-8)の miR-101 を抑制した場合、EZH2 蛋白の有意な発現上昇を認めた。免疫染色では、非癌部と比較し、癌部で有意に EZH2 の発現を認めた。膵 IPMN において、非癌部と比較し癌部では、miR-101 の発現が有意に低下していた。

**【結論】** miR-101 の発現低下により EZH2 の過剰発現を認め、この変化が膵 IPMN の癌化に関与していることが示唆された。