

## 論 文 要 旨

**Tumour-suppressive *miRNA-26a-5p* and *miR-26b-5p*  
inhibit cell aggressiveness by regulating *PLOD2* in bladder  
cancer**

〔膀胱癌において癌抑制型 *miRNA-26a-5p* と *miRNA-26b-5p*  
は、*PLOD2* を制御し癌細胞の活動性を抑制する〕

宮元 一隆

**【序論及び目的】**

我々は、以前より *microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* がいくつかの癌腫において癌抑制的に機能していることを報告してきた。今回我々はこれら *microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* が膀胱癌においても癌抑制型マイクロ RNA であると仮説を立てた。今回の目的は膀胱癌におけるこれら *microRNAs* (*miRNAs*)の機能的役割の調査とこれらが制御する標的遺伝子探索を行うことである。

**【材料及び方法】**

当教室の膀胱癌細胞株と膀胱癌臨床検体、正常膀胱検体を用いて real time PCR を行い、*microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* 発現を確認した。膀胱癌細胞株 (T24・BOY)に mature *miRNAs* を核酸導入し機能解析を行った。公共データベースである TargetScan と Gene Expression Omnibus を用いて In silico analyses を行い、これら *miRNAs* が標的とする遺伝子を明らかにした。Western blotting と Luciferase reporter assay でこれら *miRNAs* が標的遺伝子を直接制御するか評価した。Kaplan-Meier 法で膀胱癌患者の全生存率を評価した。

**【結 果】**

*microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* の発現は、正常組織に比べ膀胱癌組織、膀胱癌細胞株で有意に低下しており、癌抑制型マイクロ RNA であることが示唆された。これら *miRNAs* を核酸導入することで、膀胱癌細胞の遊走・浸潤が抑制された。Collagen の架橋形成に関与し、その過剰発現は細胞外基質の線維化につながる procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase2 (*PLOD2*)が *microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* の有望な標的遺伝子として判明した。Western blotting と Luciferase reporter assay でこれら *miRNAs* が標的遺伝子を直接制御していることが明らかとなった。また、*PLOD2* の高発現症例群では、全生存率の有意な減少を認めた ( $p=0.0153$ )。

### 【結論及び考察】

細胞外基質の stiffness に関与する *PLOD2* は *microRNA-26a-5p* と *microRNA-26b-5p* に直接制御されており、膀胱癌患者において、予後予測マーカーとなる可能性が考えられた。

(British Journal of Cancer 115, 354-363 2016 年 掲載)