

## 論 文 要 旨

### Dual tumor-suppressors *miR-139-5p* and *miR-139-3p* targeting *matrix metalloprotease 11* in bladder cancer

膀胱癌において癌抑制型 *miR-139-5p*、*miR-139-3p* は共に  
*matrix metalloprotease 11* を標的とする

米森 雅也

#### 【序論及び目的】 (適宜、項目をたてて、必ず2頁で記載する)

我々は、次世代シーケンサーを用いた膀胱癌・全ゲノム網羅的機能性 RNA 発現プロファイルを作成し、発現抑制が認められた microRNA (miRNA) についての機能解析と、制御する分子ネットワークの探索を継続している。この膀胱癌・全ゲノム網羅的解析で、クラスターを形成する *miRNA-139-5p/miR-139-3p* が膀胱癌検体で発現が抑制されていたため、これらの miRNA が癌抑制型 miRNA であると仮説を立て、その機能解析と標的分子ネットワークの探索を行った。

#### 【材料及び方法】

膀胱癌検体 (n=62)、正常膀胱検体 (n=23) から抽出した RNA を用いて stem-loop qPCR 法により *miRNA-139-5p/miR-139-3p* の発現を測定した。膀胱癌細胞株 (BOY, T24) に *miR-139-5p/miR-139-3p* を核酸導入し、細胞機能解析を行った。公共データベース (microRNA.org, Gene Expression Omnibus) を用いた *in silico* 解析にて、*miR-139-5p/miR-139-3p* 共通の標的遺伝子を探索し、ルシフェラーゼアッセイにより *miR-139-5p/miR-139-3p* と標的遺伝子の直接的な結合を解析した。標的遺伝子については臨床検体における発現と臨床病理学的所見との関係を検討した。

#### 【結 果】

*miR-139-5p/miR-139-3p* の発現は、正常組織に比べ膀胱癌組織・癌細胞株で有意に抑制されていた。*miR-139-5p/miR-139-3p* を核酸導入すると膀胱癌細胞の遊走・浸潤を抑制した。*miR-139-5p/miR-139-3p* の制御する分子ネットワークを探索した結果、細胞外基質の分解に関与する遺伝子 *matrixmetalloprotease11* (*MMP11*) が、直接 *miR-139-5p/miR-139-3p* に制御される事が判明した。臨床検体において *MMP11* は有転移症例にて発現が高く、また *MMP11* の高発現症例群は、全生存率の有意な減少を認めた。

### 【結論及び考察】

膀胱癌・機能性 RNA 発現解析の結果、新たな癌抑制型 *miRNA-139-5p/miR-139-3p* が同定された。また *microRNA-139-5p/miR-139-3p* が制御する膀胱癌分子ネットワーク解析から、細胞外基質の分解に関する遺伝子群 *matrix metalloprotease family* に属する *MMP11* が標的分子として同定され、さらに *MMP11* は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。

(Cancer Sci. 107(9):1233-42. 2016 掲載)