

乙 第 号

藤井 智美 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	藤井 智美
論文審査担当者	委員長		教授	吉川 正英
	委員		教授	藤本 清秀
	委員		教授	小西 登
	(指導教員)			

主論文

Syndecan-1 responsive microRNA-126 and 149 regulate cell proliferation in prostate cancer

Syndecan-1 を介した microRNA-126 および 149 は前立腺癌における細胞増殖を制御する

Tomomi Fujii, Keiji Shimada, Yoshihiro Tatsumi, Kiyohide  
Fujimoto, Noboru Konishi

藤井智美、島田啓司、辰巳佳弘、藤本清秀、小西 登

Biochemical and Biophysical Research Communications

第 456 巻、第 1 号、183-189 頁

2015 年 1 月 発行

## 論文審査の要旨

microRNA (miRNA) は、標的 mRNA の 3' 非翻訳領域に結合し、mRNA の転写、翻訳の阻害や分解を行うことで、癌細胞の増殖抑制或いは促進する。一方、Syndecan-1 は heparan sulfate proteoglycan の 1 つで、細胞の生存、遊走、血管新生など多彩な機能を有することが知られている。本研究において miRNA-126, 149 が Syndecan-1 を介した前立腺癌細胞の増殖および進展に関わることを、前立腺癌細胞株 PC3 を用いて、遺伝子発現抑制のもと細胞増殖能を MTS assay,  $\beta$ -galactosidase (SA- $\beta$ -Gal) assay で評価し、前立腺癌組織における miRNA の発現量をリアルタイム RT-PCR 法で検討した。その結果、Syndecan-1 の発現に miRNA-126, 149 が連動し、これらの発現を抑制すると p21 の発現誘導と senescence を介した細胞増殖抑制が観察された。Syndecan-1 および miRNA-126, 149 の発現抑制を行うと、標的候補分子として SOX2, NANOG, OCT4 が見出された。前立腺癌組織においては特に低分化癌において Syndecan-1 および miRNA-126, 149 が高発現していることが示された。本研究は Syndecan-1 および miRNA-126, 149 が 3 つの幹細胞関連因子 (SOX2, NANOG, OCT4) を標的分子として細胞増殖能の制御に関与することを明らかとし、これらの分子が前立腺癌の予後予測因子として有用で、新たな分子治療の標的として有効であることを示す重要な知見と評価される。

## 参 考 論 文

1. Computer-assisted three-dimensional analysis of multifocal/multicentric prostate cancer.  
Fujii T, Ishida E, Shimada K, Hirao K, Tanaka N, Fujimoto K, Konishi N.  
Cancer Invest. 32 (7): 303-310, 2014
2. Syndecan-1 (CD138) contributes to prostate cancer progression by stabilizing tumour-initiating cells.  
Shimada K, Anai S, Fujii T, Tanaka N, Fujimoto K, Konishi N.  
J. Pathol. 231 (4): 495-504, 2013
3. 骨髄移植後再発に血球貪食症候群を併発し中枢神経浸潤をきたしたBリンパ芽球性白血病の一例  
藤井智美、島田啓司、田中志津、田中晴之、天野逸人、木村 弘、小西 登  
臨床病理 61:679-684, 2013
4. ALKBH2, a novel AlkB homologue, contributes to human bladder cancer progression by regulating MUC1 expression.  
Fujii T, Shimada K, Anai S, Fujimoto K, Konishi N  
Cancer Sci. 104 (3): 321-327, 2013
5. Immunohistochemical analysis of inflammatory cells in benign and precancerous lesions and carcinoma of the prostate.  
Fujii T, Shimada K, Asai O, Tanaka N, Fujimoto K, Hirao K, Konishi N.  
Pathobiology. 80 (3): 119-126, 2013
6. ALKBH3 contributes to survival and angiogenesis of human urothelial carcinoma cells through NADPH oxidase and Tweak/Fn14/VEGF signals.  
Shimada K, Fujii T, Tsujikawa K, Anai S, Fujimoto K, Konishi N.  
Clin. Cancer. Res. 18 (19): 5247-5255, 2012

7. 多種の自己免疫疾患と巨大S状結腸を合併した緩徐進行1型糖尿病の一例  
森田真也、前田悠一、藤原弘士、三木俊治、広田将司、藤川正博、  
佐々仁美、中川雅史、大嶋正人、藤井智美、小西 登、笠山宗正  
糖尿病 55: 638-644, 2012
8. CD138 (syndecan-1) を介する前立腺癌進展メカニズムの解析-tumor  
initiating cells への影響-  
島田啓司、藤井智美、穴井 智、藤本清秀、小西 登  
泌尿器外科 25: 1597-1600, 2012
9. Phyllodes tumor of the prostate.  
Fujii T, Shimada K, Tanaka N, Fujimoto K, Konishi N.  
Pathol. Int. 62 (3): 204-208, 2012
10. ROS generation via NOX4 and its utility in the cytological diagnosis  
of urothelial carcinoma of the urinary bladder.  
Shimada K, Fujii T, Anai S, Fujimoto K, Konishi N.  
BMC Urol. 11 (22) doi: 10.1186/1471-2490-11-22, 2011
11. ネフローゼ症候群を合併した multicentric Castleman' s disease の一例  
藤井智美、長谷井仁美、竹本雅子、川上 学、大嶋正人、小西 登、  
中川雅史  
日生医誌 39: 37-42, 2011
12. 尿検体を用いた慢性骨髄性白血病の molecular monitoring に関する基礎  
的検討  
藤本文恵、藤井智美、安部康信、梅村 創  
日本検査血液学会誌 10: 344-349, 2009
13. Mortalin is a novel mediator of erythropoietin signaling.

Ohtsuka R, Abe Y, Fujii T, Yamamoto M, Nishimura J,  
Takayanagi R, Muta K.  
Eur. J. Haematol. 79 (2): 114-125, 2007

14. プロテインS活性低下を示した血栓症患者に見出された変異型プロテインS分子の機能解析  
井上須美子、藤井智美、浦田美秩代、和田 結、小野美由紀、栗原正子、ウォラワンチュンピア、飯田廣子、木下幸子、津田博子、康 東天、濱崎直孝  
日本血栓止血学会誌 16: 641-649, 2005
15. Galpha12/13-mediated production of reactive oxygen species is critical for angiotensin receptor-induced NFAT activation in cardiac fibroblasts.  
Fujii T, Onohara N, Maruyama Y, Tanabe S, Kobayashi H, Fukutomi M, Nagamatsu Y, Nishihara N, Inoue R, Sumimoto H, Shibasaki F, Nagao T, Nishida M, Kurose H.  
J. Biol. Chem. 280 (24): 23041-23047, 2005
16. CML 急性転化の指標として WT1 遺伝子定量検査が有用であった 1 症例  
井上須美子、藤井智美、木下幸子、牟田耕一郎、濱崎直孝  
日本検査血液学会雑誌 5: 168-175, 2004
17. 血清 ALT 低活性症例における遺伝子解析  
藤井智美、増本道子、井上須美子、浦田美秩代、栗原正子、飯田廣子、木下幸子、濱崎直孝  
臨床化学 32 :255-259, 2003
18. 慢性骨髄性白血病に認められる bcr/abl キメラ遺伝子及び WT1 遺伝子の定量的検出  
藤井智美、井上須美子、辛島貴人、増本道子、山口廣子、木下幸子、牟田耕一郎、濱崎直孝  
臨床病理 51: 839-846, 2003

19. 再発時に p19 type bcr/abl キメラ mRNA を認めた急性リンパ性白血病  
崔 日承、松島孝充、藤井智美、白土基明、安部康信、西村純二、  
名和田 新、牟田耕一郎  
臨床血液 43 : 836-840, 2002
20. Amino acid residues in I- and K-helices of rat CYP11B1 and CYP11B2  
are important in expression of 18-hydroxylation activity.  
Nonaka Y, Fujii T, Bernhardt R and Okamoto M.  
Endocr. res. 24 (3,4): 615-618, 1998
21. Structure/function relationship CYP11B1 associated with Dahl' s  
salt-resistant rats Expression of rat CYP11B1 and CYP11B2 in  
*Escherichia coli*  
Nonaka Y, Fujii T, Kagawa N, Waterman MR, Takemori H Okamoto M.  
Eur. J. Biochem. 258: 869-878, 1998
22. Polyadenylation-mediated translational regulation of maternal  
P450(11 $\beta$ )mRNA in frog oocytes  
Takemori H, Halder SK, Nonaka Y, Fujii T, Ohta M, Hatano O,  
Okamoto M.  
Eur. J. Biochem. 250: 197-204, 1997

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器腫瘍学ならびに分子診断学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 5 月 12 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員

泌尿器機能制御医学

教 授 藤本 清秀

学位審査委員（指導教員）

病態機能病理学

教 授 小西 登