

び肺癌の細胞株の増殖を抑制する事を確認した。

結果 EGFR の 3'-UTR に結合する可能性のある 88 種類の異なる miRNA について real time PCR を用いて検討した。それによって得られた 7 種類の miRNA について Western blotting、MTT assay 等を用いて EGFR の発現抑制及び細胞増殖抑制についての実験を行った。その結果、幾つかの miRNA が最も EGFR の発現抑制及び細胞増殖抑制能力を持つことがわかった。今後この miRNA を用いて、さらなる肺癌増殖抑制の効果について実験を重ねて行く予定である。

### P2-32.

#### 非ホジキンリンパ腫における血清 miR-92a の臨床的有用性についての検討

(社会人大学院二年・内科学第一)

○吉澤成一郎

(内科学第一)

梅津 知宏、後藤 守孝、後藤 明彦

伊藤 良和、田内 哲三、木村 之彦

大屋敷一馬

(難病治療研究センター)

大屋敷純子

目的: miRNA (micro-RNA) は、細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基ほどの 1 本鎖 RNA で、他の遺伝子の発現を調節する機能を有すると考えられている non-coding RNA の一種である。近年血清中にもエクソゾーム由来の miRNA が存在し、新たなバイオマーカーとして注目されている。非ホジキンリンパ腫組織では miR-17~92 クラスターが高発現を認めることが報告されているが、血清での解析例はほとんど無い。そこで、oncogenic miRNA として知られる miR-92a の意義について検討した。

方法: 健常人および非ホジキンリンパ腫 118 例の血清を用いて  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法にて miR-92a の定量を行った。

結果: 非ホジキンリンパ腫患者血清 miR-92a は健常人と比較して有意に減少しており ( $p < 0.0001$ )、寛解時には健常人と同じレベルまで回復した。

総括: エクソゾーム由来の miRNA 発現レベルと組織内 miRNA 発現レベルの解離の機序は不明であるが、血清 miR-92a は非ホジキンリンパ腫の病態

を反映していると考えられた。

### P2-33.

#### 急性白血病における miR-92a 発現調節異常に関する研究

(内科学第一)

○梅津 知宏、吉澤成一郎、小林 千晶

浜村 良子、大屋敷一馬

(分子病理学)

田中 正視、黒田 雅彦

(難病治療研究センター)

大屋敷純子

背景と目的: 近年、DNA のメチル化異常、miRNA による遺伝子発現制御などエピジェネティックな変化が白血病発症の分子機構として注目されている。2009 年、Tanaka らは急性白血病においては健常人と比較して血清中の miR-92 が著減していることを見出した (PLoS One 4: e5532)。そこで、急性白血病における miR-92a 発現調節機構を解明する目的で以下の検討を行った。

方法: 対象は急性白血病 91 例 (芽球 80% 以上) より単核球層を分離し、健常人より得た CD34 陽性細胞を対照として miR-92a 発現レベルを Taqman MicroRNA Assay にて定量した。また、リンパ系白血病・リンパ腫細胞株 (Raji, OM9; 22) に miR-92a のアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を加え、増殖抑制、アポトーシスを解析した。

結果: 白血病細胞における miR-92a 発現レベルは健常人より得た CD34 陽性細胞と比較して急性骨髄性白血病 (AML) では有意に減少していた ( $P < 0.0001$ )。一方、急性リンパ性白血病 (ALL) では AML より有意に発現上昇を認め、ALL 患者を miR-92a 高発現群 (健常人の 3 倍以上発現) と miR-92a 正常ないし低発現群を比較すると前者は有意に予後不良であった ( $P = 0.0186$ )。また ASO 実験により、白血病細胞におけるアポトーシスを阻害していることが示唆された。

結論: 白血病細胞の miR-92a 測定は ALL における予後因子として有用なバイオマーカーであると考えられた。

《本研究は文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「エピジェネティクスを標的とした統合的がん克服のための研究拠点形成」の助成による》