

**【目的】** 大腸癌の予後は依然不良であり、遠隔転移再発を早期に発見するのみならず、転移再発高リスク患者を選別する新たなバイオマーカーの確立や、転移そのもののメカニズムを解明することによる転移抑制の新たな治療法の開発が急がれる。本研究は、様々な発癌・転移過程において大腸癌発癌・転移に関与するあらたな **Epigenetic change** を同定し、新たな **Biomarker** の確立と、癌進展機序解明からの新規治療法開発を目的とする **Two way approach** を行い、現在、極めて予後不良な経過をたどる大腸癌患者の予後・QOLの向上を目指すことを目的とする。

**【方法】** 大腸癌組織ならびに正常粘膜を用いて同定した新規 non-coding RNA の発現解析を行うことによる臨床的意義をあきらかにするとともに、その機能解析を *in vitro*/*in vivo* analysis を行い解明した。

**【結果】** 癌組織において特異的に発現上昇する ncRNA としては miR-549a が同定され、この発現変化は3つのコホートで validation 可能であった。また miR-549a 高発現は、深達度、脈管侵襲、リンパ節転移陽性、遠隔転移陽性と有意に相関し、全生存期間、無再発生存期間の独立した予後不良因子であった。miR-549a 発現低下は、大腸がん細胞株の増殖能、浸潤能、遊走能、アノキス抑制性を抑制する一方、miR-549a 過剰発現は、それらの oncogenic role を促進しがん抑制遺伝子の一種を発現調節する可能性が示唆された。一方、miRNA 以外の ncRNA として circRNA-X が癌組織特異的には発現低下し、発現低下群は有意に全生存期間、無再発生存期間において予後不良であった。

以上のことから、大腸癌発癌・転移進展に、特異的に様々なエピゲノム変化が関わる可能性が示唆された。

#### miR-549a の発現解析と機能解析

