

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	11D734	氏名	河野 知樹
論文題目	Comprehensive analysis of circulating microRNAs as predictive biomarkers for sorafenib therapy outcome in hepatocellular carcinoma		

(論文要旨)

肝細胞癌 (HCC) は、世界の癌関連死の中で第3位の死因となっている。手術に加えて、ラジオ波焼灼術をはじめとする局所療法や肝動脈塞栓術により早期HCCの予後は改善されたが、進行HCCの予後は依然として不良である。腫瘍細胞増殖及び血管新生の経口マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブは、進行HCCの治療選択における第一選択薬として、腫瘍の進行を阻害し生存期間を延長した。しかしながら、ソラフェニブは完全奏功 (CR) あるいは部分奏功 (PR) となる症例は極めて少なく、ソラフェニブの有効性を予測するバイオマーカーの開発は急務である。

microRNA (miRNA) は1本鎖 (18~25塩基) の小分子RNAであり、細胞の増殖、分化、癌化な様々な病態に関与することが知られている。血清中に存在するmiRNA (circulating miRNA) を、癌を含めた種々の病態におけるバイオマーカーとする報告が散見されているが、肝細胞癌に使用される治療予測マーカーとしての役割を持つ報告は少ない。

本研究では、ソラフェニブによる化学療法の予測バイオマーカーを血清中のcirculating miRNAから探索し、特定のmiRNAがソラフェニブの有効性を示す予測バイオマーカーとなり、さらに二次治療に切り替える最適な時期を示すことができるかどうかを検討した。

第一のstudy (in vitro) として、肝癌細胞株7種 (Hep3B、HepG2、Li-7、Alex、HLF、HLE、HuH7) を用いたソラフェニブによる増殖抑制効果の検討と、2555分子のmiRNAが搭載された高感度アレイチップを用いて増殖抑制に関与するmiRNAの網羅的解析を行なった。

第二のstudy (in vivo) として、当院にてソラフェニブを投与した90症例の内、CR/PRの得られた6症例、対象としてソラフェニブに全く効果を示さなかった症例 (PD) 5症例の血清から2555分子のmiRNAの網羅的解析を行なった。

ソラフェニブは、肝癌細胞株7種のうちLi-7、Hep3B、HepG2、Huh7 (有効群) に対しては増殖を抑制したが、HLE、HLF、ALEX (抵抗群) の増殖は抑制しなかった。

ソラフェニブ投与前、有効群と抵抗群の細胞内で発現するmiRNAは異なるクラスターを形成しており、有意な差をもって増減するmiRNAは89分子であった。

一方in vivoでは、ソラフェニブ治療前の血清miRNAはソラフェニブ奏功群において異なるクラスターを形成し、無効群と比較し有意な差をもって増減するmiRNAは10分子みられた。

ソラフェニブ投与前のソラフェニブ有効株および抵抗株、ならびにソラフェニブ奏功 (CR / PR) および無効 (PD) グループのHCC患者の血清サンプルを比較して、miRNAの分析を行い、in vivoおよびin vitroのサンプル間で一致して発現するmiRNAを3分子認めしたが、hsa-miR-30dのみが細胞内、細胞外 (エキソソーム内) で異なる発現パターンを示した。

In vivoにおいてhsa-miR-30dは、無効群と比較して、奏功群のHCC患者の血清およびエキソソームで有意に発現が増強された。また加えて、癌細胞株の培養液中のエキソソームにおける

hsa-miR-30dは、抵抗群と比較して有効群で有意に発現増強を認めた。
 これらの結果から考察すると、hsa-miR-30dがエクソソームを介して癌細胞から血清に分泌されている可能性があることを示唆している。したがって、ソラフェニブ療前の患者血清中に発現したhsa-miR-30dは、癌組織での細胞からの漏出による影響を受けない、ソラフェニブの有効性を予測するバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

掲載誌名	Oncology Letters			第	卷,	第	号
(公表予定) 掲載年月	2019年12月10日 掲載受理	出版社(等)名	spandidos-publications				
Peer Review	(有)			無			

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。