

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D720	氏名	中原 麻衣
論文題目	Effect of lenvatinib treatment on the cell cycle and microRNA profile in hepatocellular carcinoma cells 肝細胞癌の細胞周期とマイクロRNAを介したレンバチニブの治療効果の検討		

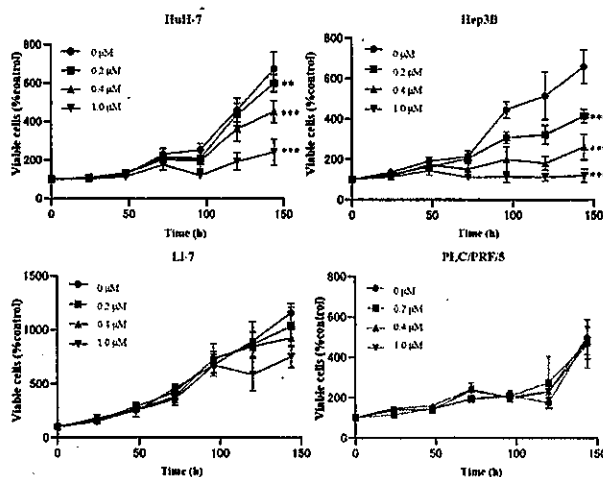
(論文要旨)

進行した切除不能な肝細胞癌の予後は不良であり、長期に渡ってその標準治療薬は Sorafenib のみであったがその効果は限定的である。チロシンキナーゼ受容体阻害薬である Lenvatinib は切除不能な肝細胞癌 (HCC) の治療薬として臨床試験で Sorafenib との非劣勢が示され、発売後臨床効果の報告が増えている。Lenvatinib の主な作用機序は、血管新生と腫瘍 FGF シグナル伝達経路の阻害であるが、それに加えてマルチキナーゼ阻害剤である Lenvatinib は、様々なチロシンキナーゼを阻害する。

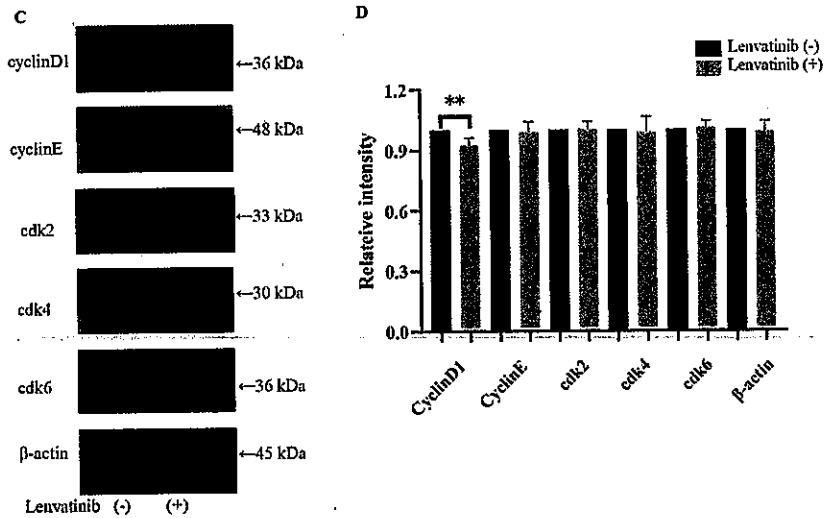
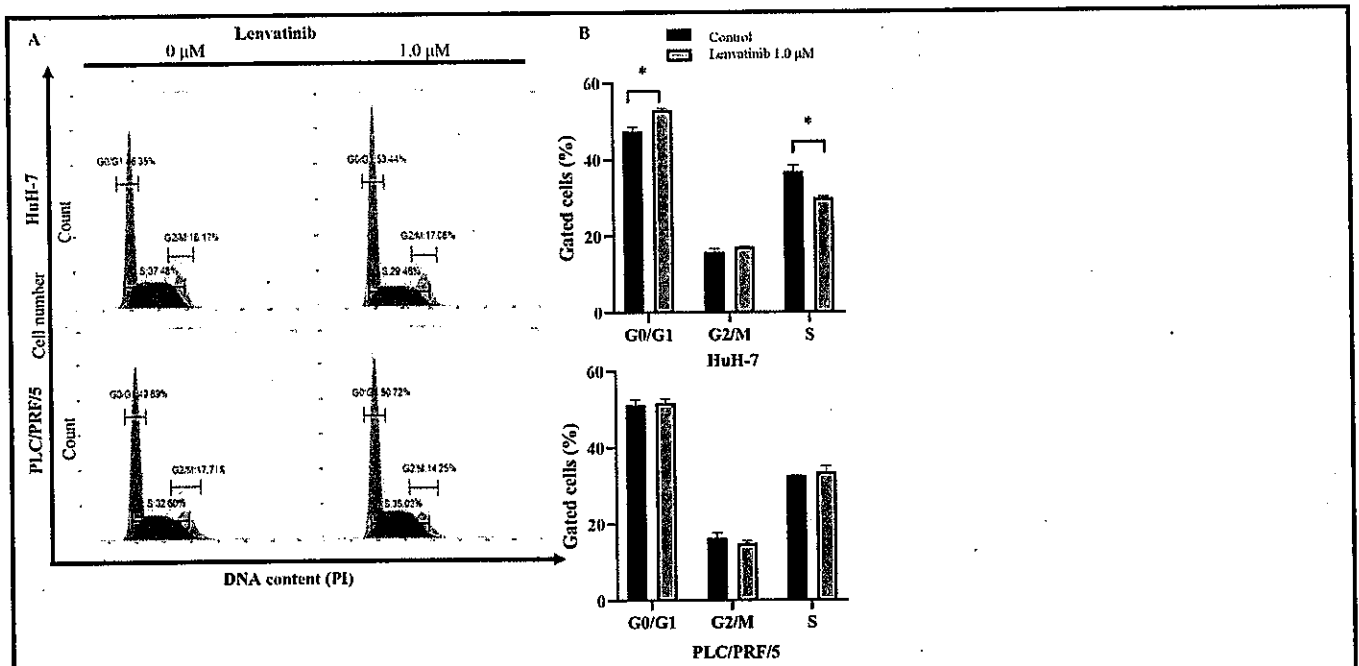
microRNA (miRNA) は、細胞周期制御因子およびシグナル伝達経路を標的として直接的・間接的に細胞周期の進行を制御している。しかし、肝細胞癌における細胞周期および細胞周期関連分子を介した Lenvatinib の抗増殖作用の詳細なメカニズムは解明されていない。

そこで本研究では、*in vitro* および *in vivo* の HCC 細胞株および腫瘍組織におけるレンバチニブの抗腫瘍効果およびその作用機序を以下の方法で検討した。

- 1) 4 種類の HCC 細胞株 (HuH-7、Hep3B、Li-7、PLC/PRF/5) を用いて *in vitro* および *in vivo* の Lenvatinib の抗腫瘍効果を評価した。
- 2) Lenvatinib の細胞周期および細胞周期関連分子に与える影響をフローサイトメトリー解析、Western blotting を用いて検討した。
- 3) Lenvatinib を添加した HCC 細胞およびエクソソームにおける miRNA の変化を調べた。



HuH-7 と Hep3B の細胞増殖は Lenvatinib によって抑制されたが、Li-7 と PLC/PRF/5 細胞は抑制されなかった。HuH-7 と Hep3B は、FGF19 と FGFR4 を豊富に発現しており、そうでない細胞に比べて Lenvatinib に対する感受性が高いことはその理由として考えられる。



Lenvatinib感受性の細胞ではcyclinD1の抑制を介してG0/G1期での細胞周期停止が誘導されていた。Lenvatinib感受性の細胞株ではLenvatinib添加前後で細胞およびエクソソームともにmiRNAは異なるクラスターを形成しておりcyclinD1をターゲットとするmiR-218-5pをはじめとして複数の癌細胞の増殖抑制に関わるmiRNAの有意な上昇を認めた。感受性が低いPLC/PRF/5細胞では、Lenvatinib添加前後で有意変化したmiRNAが見られたものの、cyclinD1をターゲットとする上記のmicroRNAは変化していなかった。細胞間のLenvatinibに対する感受性の違いには、FGFRの発現の違いの他に細胞周期停止に関与するmiRNAが関与していると考えられる。

結論として、Lenvatinibはその感受性 HCC 細胞において、細胞周期停止を誘導し NA、細胞増殖および腫瘍成長を直接阻害することによって抗腫瘍効果を発揮する。

掲載誌名	Biomedical Reports		
	第 17 巻, 第 4 号		
(公表予定) 掲載年月	2022 年 8 月	出版社(等)名	Spandidos Publications
Peer Review	Ⓞ 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。