

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	17D713	氏名	琢磨 慧
論文題目	Antitumor effect of Regorafenib on MicroRNA Expression in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景と目的】 肝細胞がん (HCC) は、肝臓の原発性悪性腫瘍の中で最も多く見られる腫瘍であり、重要な医療問題である。進行した HCC 患者における標準的な全身化学療法はマルチキナーゼ阻害剤の Sorafenib や Lenvatinib に依存し、臨床上で Regorafenib は二次治療として使用されている。しかし Regorafenib の抗腫瘍効果のメカニズムに関しての検討は多くない。今回我々は Regorafenib の抗腫瘍効果のメカニズムについて検討した。</p> <p>【方法】 1) HCC 細胞株を用い Regorafenib の細胞増殖抑制効果を MTT assay で検討した。2) HCC 細胞株 HuH-7 に対し Regorafenib の細胞周期に与える影響をフローサイトメトリーで解析し細胞周期関連分子の発現を Western blotting 法で検討した。3)ヌードマウスを用いて Regorafenib 抗腫瘍効果の有用性を検討した。4) Regorafenib の HCC 細胞増殖に関連する microRNA(miRNA)を同定するために 2555 遺伝子が搭載されたアレイチップを用い網羅的に解析した。5)real time PCR 解析結果より細胞周期関連分子の発現低下に関連する miRNA を特定し、miRNA mimic を用いてその効果を Western blotting 法で確認した。</p> <p>【結果】 HuH-7 細胞株にて Regorafenib 添加により濃度依存性に細胞増殖抑制効果を認めた(Figure 1)。フローサイトメトリーから G1 アレストが確認され、G1 期から S 期に関連する細胞周期関連分子である cyclin D1 の発現抑制が認められた(Figure 2A, B)。in vivo の検討においても Regorafenib 投与群の有意な抗腫瘍効果を見出すことができた(Figure 3)。miRNA の解析において Regorafenib 投与群は異なるクラスターを形成し、Regorafenib の抗腫瘍効果に関連する miRNA 分子を確認した(Figure 4)。その中でも miR-3714 は cyclin D1 の発現抑制に関連することが報告されており、real time PCR にて発現の有意差が確認され、miR-3714 mimic を HuH-7 細胞に遺伝子導入した際にも cyclin D1 の発現抑制が認められた(Figure 5A,B)。</p> <p>【結語】 Regorafenib は HCC において細胞内、エクソソーム内の miRNA の変化及びレセプター型チロシンキナーゼ活性の低下を介して細胞周期の G1 期から S 期に関連する cyclin D1 低下を導くことにより癌細胞増殖抑制を誘導する機構があると考えられ、本研究はその機構に cyclin D1 をターゲット遺伝子とする miR-3714 が関連する可能性があることを示唆する。</p>			

Figure 1.

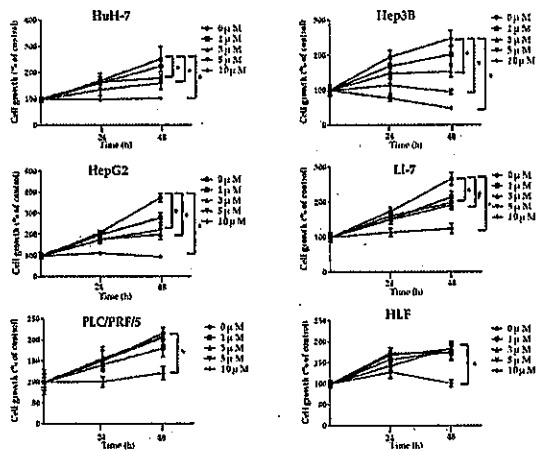


Figure 2.

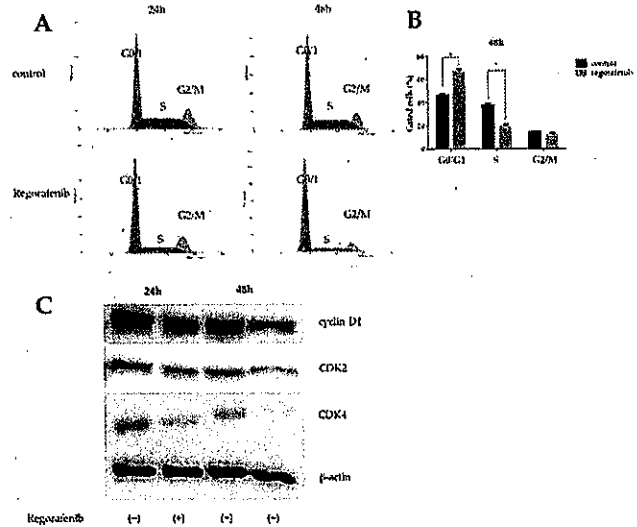


Figure 3.

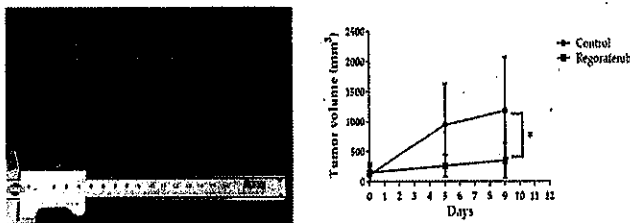


Figure 4.

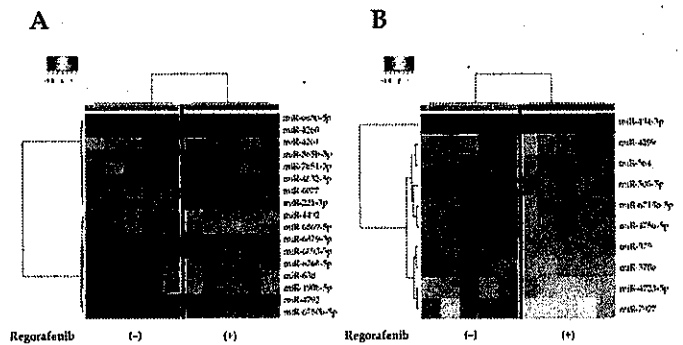
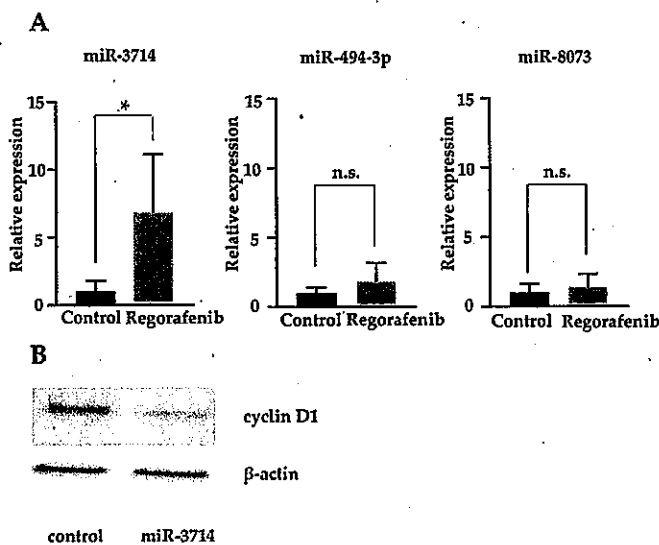


Figure 5.



International Journal of Molecular sciences	
掲 載 誌 名	第 23 卷, 第 3 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2022年 1月
出版社 (等) 名	Multidisciplinary Digital Publishing Institute
Peer Review	有

(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。