

氏名 類 冠 名
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博甲第 4619 号
学位授与の日付 平成24年9月27日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Liposomal Delivery of MicroRNA-7-Expressing Plasmid Overcomes Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistance in Lung Cancer Cells (肺癌細胞におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の耐性はmicroRNA-7発現プラスミドのリポソームを用いた導入により克服される)

論文審査委員 教授 三好 新一郎 教授 西堀 正洋 准教授 池田 正徳

学位論文内容の要旨

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は、EGFR 活性化変異をもつ肺癌に劇的な効果を認めるが、いずれ耐性となる。耐性の約50%は2次変異 T790M により説明されるが、これを克服するため、我々はEGFR mRNA の3'-UTR の数カ所を標的とする microRNA-7 (miR-7) によるEGFR の抑制に着目した。2種のEGFR-TKI 感受性株と2種の T790M 変異EGFR-TKI 耐性株を用いた。Pre-miR-7-2 領域を含む配列で miR-7 発現プラスミドを作製し、リポソームで導入した結果、miR-7 の約30倍の発現、luciferase assay での約92%の抑制効果を認め、感受性、耐性株共に増殖抑制効果を認めた。耐性株のマウス xenograft に対しては著明な腫瘍縮小効果を認めた。蛋白解析でEGFR, IRS-1, 及びRAF-1 の抑制を認めた。これらの知見により miR-7 はEGFR 遺伝子の addiction を来している肺癌細胞で、T790M によるEGFR-TKI 耐性を生じても有望な治療効果を有する可能性が示された。

論文審査結果の要旨

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)は、EGFR 活性化変異を有する肺癌に劇的な効果を認めるが、いずれ耐性になる。本研究はこれを克服するためにEGFR mRNA の3'-UTR の数カ所を標的とする microRNA-7 (miR-7) によるEGFR の抑制に着目したものである。

申請者らは、2種のEGFR-TKI感受性株と2種のT790M変異EGFR-TKI耐性株にmiR-7発現プラスミドをリポソームで導入し、感受性株、耐性株共に増殖抑制効果があることを示した。さらに、耐性株のマウス xenograft に対しても著明な縮小効果があることを示した。これらの知見は、EGFR 遺伝子の addiction を来している肺癌細胞がT790MによるEGFR-TKI耐性を生じても、miR-7はこれらの肺癌細胞に対して有望な治療効果を有する可能性を示したものであり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。