

論文審査の結果の要旨

MiR-134/487b/655 Cluster Regulates TGF- β -induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Drug Resistance to Gefitinib by Targeting MAGI2 in Lung Adenocarcinoma Cells

肺腺癌細胞株におけるMiR-134/487b/655 ClusterによるTGF- β 誘導上皮間葉移行とMAGI2を標的としたゲフィチニブに対する薬剤耐性の制御

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

研究生 北村和広

Molecular Cancer Therapeutics 第13巻第2号 (2014) 掲載

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の標準的初回治療薬として位置づけられている。しかし、EGFR-TKI 耐性の出現が臨床上的の問題となっている。細胞接着の喪失と細胞の表現型の転換を起こす epithelial-mesenchymal transition (EMT) は、EGFR-TKI 耐性のメカニズムの1つである。Micro RNA (miRNA)は遺伝子発現を制御する低分子 RNA の1つで、癌抑制遺伝子または癌遺伝子の発現を制御する。今回著者らは肺腺癌における EMT および EGFR-TKI 耐性に関与する miRNA とその標的遺伝子の同定を試みた。

TGF- β 暴露により EMT の観察される肺腺癌細胞群 (A549, LC-2/ad) と観察されない細胞群 (PC9, PC3) を用いて、暴露 48 時間後に発現変化する miRNA を探索し、14q32 領域に位置する miR134/487b/655 cluster が EMT を認める細胞群において発現上昇していた。A549 細胞株に miR-134/487b を過剰発現させると、EMT 変化がより増強し、抑制すると阻害された。データベース検索で、miR-134/487b/655 cluster の標的遺伝子として *Membrane-associated guanylate kinase, WW and PDZ domain-containing protein 2 (MAGI2)*が見いだされ、実際に、Luciferase assay により結合を確認した。miR-134/487b 過剰発現により MAGI2 の発現は低下し、抑制により MAGI2 減少は抑制された。また、MAGI2 抑制により、PTEN 不活性化が認められた。最後に、miR-134/487b 過剰発現によりゲフィチニブ耐性化が示され、抑制により、ゲフィチニブ感受性の回復を認めた。今回著者らは、肺腺癌において、miR134/487b/655 cluster がMAGI2を標的とし、PTENの不活性化を介してEMTおよびEGFR-TKI感受性低下を起こすことを明らかにした。

第二次審査では、EMT と化学療法、放射線療法感受性との関連、EMT マーカーの使い分け、臨床応用への可能性、チロシン PET 応用の可能性、MAGI2 の発現する組織などについて質疑があり十分な知識をもとに的確な回答を得た。

本研究は、新たな EGFR-TKI 耐性の機序を明らかにし、治療標的を提示するものであり、得られた知見は新たな治療法の確立の可能性を示した価値ある論文と考えられる。

以上より、本論文は学位 (医学博士) 論文として十分に価値あるものと認定した。