

様式4)

## 学位論文の内容の要旨

須藤 利永

(学位論文のタイトル)

### **microRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation**

(microRNA-7の発現は大腸癌の予後と関連しており、EGFR経路を抑制してセツキシマブに対する感受性を制御する)

Carcinogenesis (in press)

Toshinaga Suto, Takehiko Yokobori, Reina Yajima, Hiroki Morita, Takaaki Fujii, Satoru Yamaguchi, Bolag Altan, Souichi Tsutsumi, Takayuki Asao and Hiroyuki Kuwano,

(学位論文の要旨)

#### 1) 研究背景と目的

近年、ゲノムの非翻訳領域に存在しタンパク翻訳抑制の役割を担うmicro RNA(miR)の癌進展における役割が注目されている。大腸癌においても、複数のmiRが癌進展に関与し、予後因子となることが報告されている。本研究では大腸癌の分子治療標的であるEGFRをターゲットとするMicro RNA 7(miR-7)に注目した。miR-7は大腸癌を含む様々な悪性腫瘍において腫瘍進展に対する抑制的な作用が報告されているが、大腸癌における役割、特に分子標的であるEGFRに対する作用は十分には解明されていない。CetuximabはEGFRを標的とする分子標的薬であるが、EGFR経路のKRASにmutationを認める場合、効果が認められない。本研究では大腸癌におけるmiR-7とEGFR経路の関係に焦点を当て、miR-7の腫瘍抑制効果、Cetuximabの効果との関連について検討した。

#### 2) 研究方法

1999年から2009年の期間に群馬大学医学部附属病院 病態総合外科学にて手術を施行した結腸直腸癌105症例（術前治療を除く）を対象とした。癌部と非癌部よりRNAを抽出、RT-PCRにて癌部と非癌部におけるmiR-7発現を比較した。癌部におけるmiR-7発現量により症例を高発現群、低発現群の2群に分けて臨床病理学的因子、予後との関連を解析した。KRAS mutationのある細胞株にmiR-7 precursor、inhibitorをtransfectionし、EGFR、Raf-1、ERK1/2のタンパク発現を検討し、さらの増殖能、cetuximabとの併用効果を検討した。

### 3) 結果

miR-7発現は非癌部と比較して癌部において有意に高発現していた。大腸癌手術症例を、miR-7低発現群(n=68)、高発現群(n=37)の2群に分けて臨床病理学的因子を検討したところ、明らかな有意差は認められなかったが、原発巣の腫瘍径は低発現群で大きい傾向にあった。miR-7発現と予後の検討では、癌部におけるmiR-7低発現群は、高発現群と比較し有意に予後不良であった。予後因子を検討する多変量解析では、癌部miR-7の低発現は肝転移、リンパ節転移陽性に次ぐ独立予後因子であった。またin vitroの検討では、miR-7をtransfectionしたHCT116細胞株(KRAS mutation)ではEGFRのタンパク発現は低下し、その下流のRaf-1、ERK1/2のタンパク発現も低下した。KRAS mutation細胞株において、miR-7のtransfectionで増殖能は低下し、またmiR-7をtransfectionした細胞株にcetuximabを併用すると、増殖能は抑制された。

### 4) 考察

大腸癌ではmiR-7低発現症例において予後不良であった。EGFR発現が低い症例ではmiR-7発現は高いことが確認でき、miR-7はEGFRを抑制することで、癌の進行に対し抑制的に作用することが考えられ、予後に関与することが示唆された。また、KRAS mutation細胞株での検討では、miR-7とcetuximabとの併用効果を認めたことにより、miR-7がEGFRを抑制することによって、大腸癌細胞株の増殖能を抑制し、cetuximabの感受性を調節することが示唆された。

### 5) 結語

本研究により大腸癌部miR-7発現は予後マーカーとなることが明らかとなった。またmiR-7によるEGFR抑制は、KRAS mutation症例において有望な治療ツールとなることが期待される。