The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Continuous Administration of Anti-VEGFA Antibody Upregulates PAI-1 Secretion from Ovarian Cancer Cells via miR-143-3p Downregulation
Author(s)	八木, 太郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95942
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	八木　太郎
論文題名 Title	Continuous Administration of Anti-VEGFA Antibody Upregulates PAI-1 Secretion from Ovarian Cancer Cells via miR-143-3p Downregulation (抗VEGFA抗体の継続投与は卵巣癌細胞においてmiR-143-3pの発現を低下させることでPAI-1の分泌を亢進させる)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Bevacizumab (BEV) は卵巣癌治療において重要な治療薬であるが臨床においてBEV耐性はしばしば観察される。本研究は、BEV耐性の原因遺伝子を同定することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

マウス卵巣癌細胞株ID-8を腹腔内投与したC57BL/6に抗VEGFA抗体またはIgGを投与し播種した腫瘍を摘出してRNAを抽出した。qRT-PCRで両群間の血管新生関連遺伝子の発現を比較すると抗VEGFA抗体群でSERPINE1/PAI-1の発現が上昇しており、in silico解析ではBEV投与中の患者はSERPINE1/PAI-1の高発現が予後不良であったため、SERPINE1/PAI-1とBEV耐性との関連が示唆された。さらにSERPINE1/PAI-1の発現を制御する機序としてmiRNAに着目した。摘出した腫瘍のmiRNA microarrayとin silico解析からmiR-143-3pに注目し、BEVの投与でmiR-143-3pが減少すること、miR-143-3pがSERPINE1を標的としPAI-1の発現を負に制御すること、また血管新生を阻害することをin vitro実験で示した。さらにin vivoの実験系でもmiR143-3pを過剰発現させたヒト卵巣癌細胞株ES2を腹腔内投与したBALB/cに抗VEGFA抗体またはIgGを投与し効果を比較すると、抗VEGFA抗体群で血管新生が抑制され腹腔内播種が有意に抑制されていた。つまり抗VEGFA抗体の継続投与によりmiR-143-3pが減少しPAI-1分泌が亢進することで代替の血管新生経路が賦活されることが示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

結論としてBEV治療中にmiR-143-3pを投与することでBEV耐性を克服できる可能性が見出された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）
八木　太郎

		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	木村　正	署名
	副　査	大阪大学教授	新谷　康	署名
	副　査	大阪大学教授	河原行郎	署名

論文審査の結果の要旨

婦人科がんの中で最も予後不良な疾患である卵巣癌について、その標準治療薬の一つであるベバシズマブ（抗VEGF抗体）に着目し、その長期投与によって引き起こされる生化学的な変化の一部をmiRNAに焦点を当てて記述した論文である。抗VEGF抗体の長期投与により卵巣癌細胞におけるmiR-143-3pの発現が減少し*SERPINE1*/PAI-1の発現が増加した。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた*in vitro*でのTube formation assayにより*SERPINE1*/PAI-1がVEGFを介さない血管新生因子であることが示唆され、さらに*in vivo*においてmiR-143-3p過剰発現により抗VEGFA抗体による治療効果が増強された。これらの結果から抗VEGF抗体の効果が一部miR-143-3pおよび*SERPINE1*/PAI-1を介して調整されることが示唆されている。卵巣癌において、現在の標準治療に加えてmiR-143-3p補充療法という新規の治療戦略が提示されており学位の授与に値すると考えられる。