

報道関係各位

2020年4月20日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「難治性がんに腫瘍抑制効果を示すマイクロRNAを同定」 — マイクロRNAを用いた抗がん核酸薬による新規がん治療戦略への期待 —

【ポイント】

- 2,565 種類のヒトマイクロ RNA^{※1} の機能的スクリーニングにより、顕著な抗腫瘍効果をもつマイクロ RNA を同定しました。
- 特に *miR-1293*, *miR-876-3p*, *miR-6751-5p* はがん治療の創薬標的である BRD4 を直接抑制することを見出しました。
- *miR-1293* は BRD4 に加えて DNA 修復経路に関わる複数の遺伝子同時に抑制することで相乗的に抗腫瘍効果を発揮することがわかりました。
- 上記マイクロ RNA の投与による、新規核酸抗がん薬開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝分野の玄泰行助教、稲澤譲治教授と大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野の高川祐希大学院生らの研究グループは、機能的マイクロ RNA ライブラリースクリーニングにより、多様な難治性がんに対して抗腫瘍効果のあるマイクロ RNA を同定しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金（18H02688, 19K07709）、文部科学省新学術領域研究（15H05908）「がんシステムの新たな俯瞰と攻略」などの支援のもと遂行され、その研究成果は、国際科学誌 *Molecular Therapy*（モレキュラー セラピー）に、2020年4月11日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

近年、がんの治療は飛躍的に進歩しており、いわゆる抗がん剤や免疫療法に加え、がん細胞において活性化している遺伝子やタンパク質をターゲットとした分子標的治療薬が臨床応用されています。このような分子標的治療薬の問題点の一つとして、投与期間中に比較的高頻度に薬剤耐性を獲得したがん細胞が出現することが知られています。そのような背景のなか、次世代型の医薬品として核酸抗がん薬の開発が注目されています。核酸の一種であるマイクロ RNA(miRNA)は、20-25 塩基程度の内在性のノンコーディング RNA であり、複数の標的遺伝子の発現を抑制する働きがあり、核酸抗がん薬のシーズとして注目されています。

【研究成果の概要】

研究グループは、抗がん核酸薬の創薬シーズとなりうる新規のがん抑制型マイクロ RNA を同定するため、現在登録されているヒトマイクロ RNA の約 96%を網羅する 2565 種類のマイクロ RNA の抗腫瘍効果を多種多様な癌細胞を用いて調べました(図 1A)。スクリーニングの結果、抗腫瘍効果のきわめて強い 7 種類(*miR-1293*, *miR-876-3p*, *miR-4438*, *miR-6751-5p*, *miR-634*, *miR-3140-3p*, *miR-92a-2-5p*)が、がん抑制型マイクロ RNA の候補として同定されました。さらに詳細な機能解析から、それらのうち *miR-1293*, *miR-876-3p*, *miR-6751-5p* の 3 種類が、既に私たちが報告した *miR-3140-3p* と同じく、癌治療の創薬の標的として注目されているプロモドメインタンパク質遺伝子 *BRD4* を直接抑制していることを明らかにしました。

さらに最も抗腫瘍効果の高かった *miR-1293* について *in vitro* および *in vivo* において核酸抗がん薬としての可能性を評価しました。*miR-1293* を導入すると顕著にがん細胞の細胞死を誘導し(図 1B)、*BRD4* の抑制に加えて、DNA 修復経路に関わる複数の遺伝子(*APEX1*, *RPA1*, *POLD4*)を直接の標的としてそれら機能を抑制することが明らかとなりました(図 1C)。その結果、*miR-1293* を導入すると損傷 DNA の修復が抑制され、DNA 障害のマーカー γ H2AX が蓄積することが示されました(図 1D)。

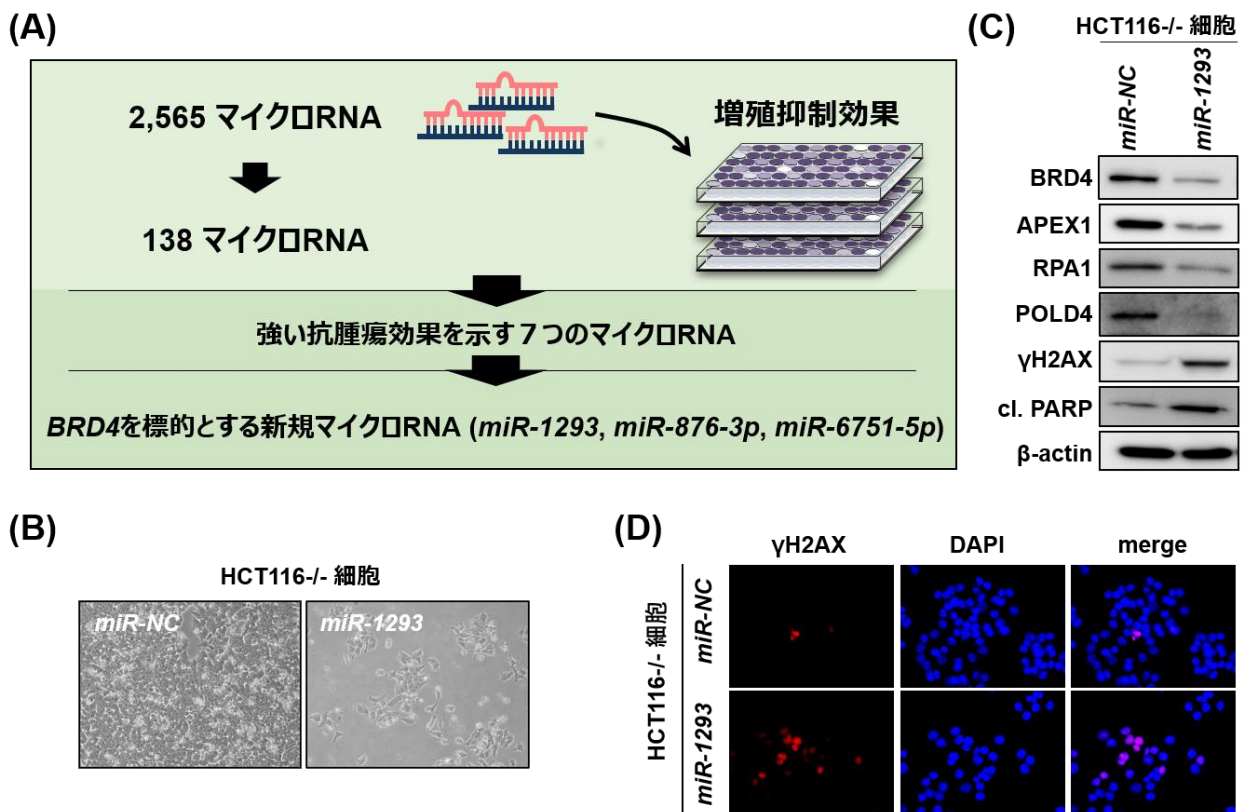


図 1. 機能的スクリーニングを通して *miR-1293* を同定。

(A) マイクロ RNA を用いた機能性スクリーニングの概要。(B) *in vitro* において *miR-1293* は癌細胞に細胞死を誘導する。(C) *miR-1293* は *BRD4* 及び DNA 修復遺伝子 (*APEX1*, *RPA1*, *POLD4*) を抑制する(ウエスタンブロット法)。また、*miR-1293* 導入により、DNA 傷害のマーカー γ H2AX 及びアポトーシス(細胞死)のマーカー cl. PARP の上昇を認める。(D) *miR-1293* により、DNA 修復が抑制され、 γ H2AX の蓄積を認める。青 (DAPI) は細胞核を、赤は γ H2AX を示す。

マウス皮下腫瘍モデルを用いた *miR-1293* の治療実験では、腫瘍周囲に *miR-1293* を局所投与すると、*miR-1293* 治療群において腫瘍の成長が著しく抑制されることが示されました (図 2A)。

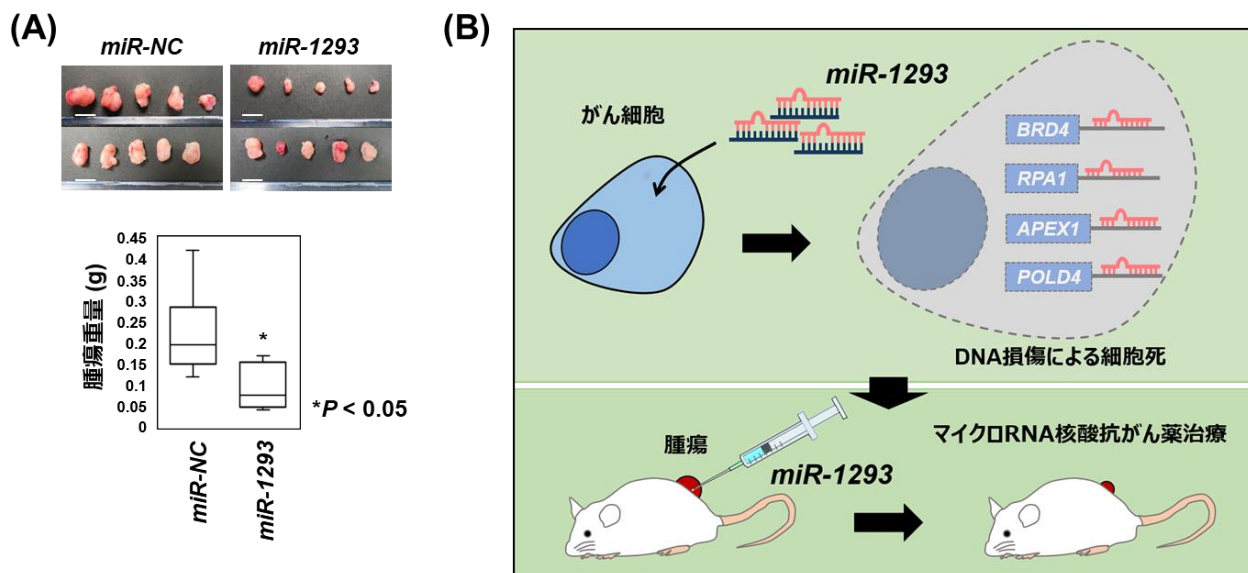


図2. *miR-1293* を用いたマイクロ RNA 核酸抗がん薬への応用可能性。

(A) マウス皮下腫瘍モデルにおいて、*miR-1293* の局所投与は腫瘍の増殖を抑えた。(B) *miR-1293* の抗腫瘍効果のモデル図。*miR-1293* をがん細胞に導入すると、*BRD4* 及び DNA 修復遺伝子 (*RPA1*、*APEX1*、*POLD4*) が抑制され、DNA 損傷が蓄積することで、細胞死に至る。

【研究成果の意義】

本研究では、2565 種類のヒトマイクロ RNA の中から顕著な抗腫瘍効果を示す *miR-1293* を同定しました。*miR-1293* は *BRD4* と DNA 修復経路に関わる複数の遺伝子の機能を抑制することで、がん細胞に DNA 損傷の蓄積を惹起し、その結果、強い抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしました (図 2B)。*miR-1293* を用いた核酸治療 (核酸抗がん薬) は難治がんに対する新たな治療戦略となる可能性があります。

【用語解説】

※¹ マイクロ RNA (microRNA : miRNA) は、標的遺伝子の転写産物 (mRNA) に直接結合することで、遺伝子発現を抑制する約 22 塩基からなるノンコーディング RNA です。ヒトでは 2,500 種類以上のマイクロ RNA が存在しており、中でも、がん抑制型マイクロ RNA は、核酸抗がん薬の開発における創薬シーズとして期待されています。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Therapy

論文タイトル: *miR-1293*, a candidate for miRNA-based cancer therapeutics, simultaneously targets *BRD4* and the DNA repair pathway

【研究者プロフィール】

高川 祐希(タカガワ ユウキ)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野・顎口腔外科分野 大学院生

・研究領域

腫瘍外科学、口腔外科学



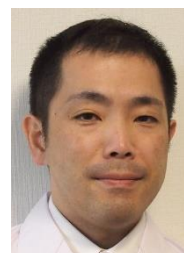
玄 泰行(ゲン ヤスユキ)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 助教

・研究領域

腫瘍生物学



稲澤 譲治(イナザワ ジョウジ)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 教授

・研究領域

腫瘍生物学、人類遺伝学、腫瘍診断学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 氏名 稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ)

氏名 玄 泰行 (ゲン ヤスユキ)

TEL:03-5803-5820 FAX:03-5803-0244

E-mail:johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp