

報道関係各位

平成27年8月7日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## マイクロRNA-634によるミトコンドリアを介したアポトーシス経路の活性化と化学療法の増強効果 ー核酸抗がん薬候補となるマイクロRNA-634を発見ー

### 【ポイント】

- 機能性小分子RNAであるマイクロRNA (*microRNA*; *miR*) は、標的遺伝子の発現を抑制する機能を持ち、そして、がん治療剤としての有用性が期待されています。
- *miR-634* は、ミトコンドリア機能維持および抗アポトーシスやオートファジーといった細胞生存・治療抵抗性に寄与する遺伝子群を同時に抑制することにより、効率的にアポトーシスを誘導することを見出しました。
- 担癌モデルマウスへの *miR-634* 投与から、シスプラチンによる抗腫瘍効果を顕著に増強することが分かりました。
- これら発見は、核酸医薬としての *miR-634* の投与は、抗がん剤の治療効果を最大限に引き出すための新たな治療戦略となることが期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝分野の井上純講師、稲澤譲治教授らの研究グループは、*miR-634* の抗腫瘍効果の詳細な分子メカニズムを解明し、がん治療剤としての有用性を示すことに成功しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金、文部科学省新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」および「がんシステムの新たな俯瞰と攻略」、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構「オーダーメイド医療の実現プログラム」および「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」の支援のもと遂行され、その研究成果は、7月27日に国際科学雑誌 *Cancer Research* で Online 発表されました。

### 【研究の背景】

抗がん剤の投与は、がん細胞にアポトーシスという細胞死を誘導することにより、抗腫瘍効果を発揮します。しかし、がん細胞はしばしば、様々な細胞生存に関わる経路を活性化することにより、アポトーシスに対する抵抗性を獲得することが知られています。そして、そのことは、がん再発の原因になっています。従って、そのような細胞生存に関わる経路を治療標的とすることは、抗がん

剤による効率的な抗腫瘍効果を補助する可能性があります。

一方、マイクロRNA (*microRNA*; *miRNA*) は、機能性小分子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ます。従って、抗腫瘍効果を持つがん抑制性 *miRNA* を治療剤として用いたがん治療法の確立が期待されています。これまで、同研究チームは、がん細胞で発現低下しており、抗腫瘍効果を持つ複数のがん抑制性 *miRNA* を同定してきました。特に最近、抗酸化作用による抗がん剤への抵抗性獲得に関与する分子である NRF2 を標的とする複数の *miRNA* を同定し、報告してきました。

今回、これらの研究実績を基に *miRNA* の中の1つである *miR-634* について、抗腫瘍効果の詳細な分子メカニズムを明確にし、そして、がん治療剤としての有用性を検証しました。

**【研究成果の概要】**

最初に、様々ながん種由来細胞株において、*miR-634* を発現させるとアポトーシスによる細胞死が顕著に誘導されることを見出しました。そして、網羅的遺伝子発現解析と標的遺伝子予測プログラムを用いて *miR-634* の標的遺伝子を探索した結果、上記の抗酸化作用に関与する NRF2 以外にも、ミトコンドリアの恒常性維持、および抗アポトーシス作用、オートファジーといった細胞生存に重要な遺伝子群を同時にかつ直接的に標的としていることが分かりました。

従って、*miR-634* の発現は、ミトコンドリア障害を惹起し、また、同時に抗アポトーシス作用および障害ミトコンドリアの除去に寄与するオートファジーを抑制することにより、カスパーゼの活性化を伴うアポトーシスを効率的に誘導していることが考えられました(図1)。

また、食道癌では、抗がん剤の1つであるシスプラチンに対する治療抵抗性が課題でありました。そのような課題がある中、*miR-634* の発現は、食道癌細胞株におけるシスプラチンへの感受性を顕著に増強すること、およびシスプラチン耐性亜株におけるその耐性能を解除することを見出しました。

**図 1**

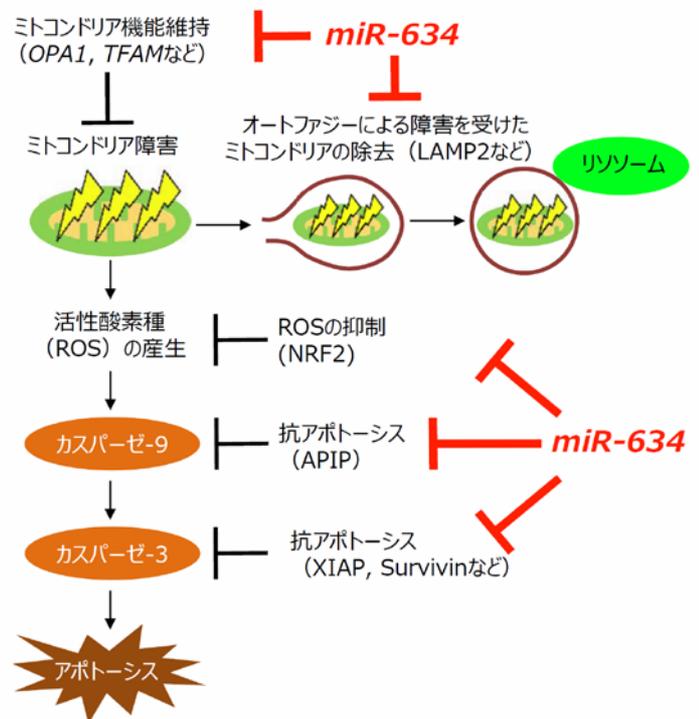


図1. *miR-634*によるミトコンドリアを介した細胞死経路の活性化

**図 2**

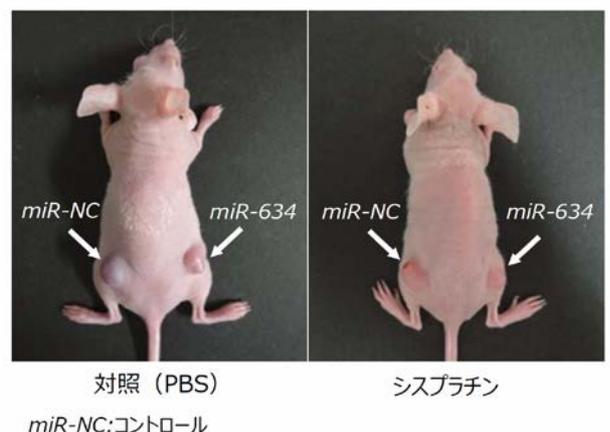


図2. マウス皮下移植食道扁平上皮がん腫瘍に対する*miR-634*の抗腫瘍効果

さらに、担癌モデルマウスにおいて、*miR-634*の腫瘍内への投与は、シスプラチンによる抗腫瘍効果を強めることが分かりました(図2)。

### 【研究成果の意義】

本研究では、*miR-634*による抗腫瘍効果の詳細な分子メカニズムを明らかにしました。そして、*miR-634*をがん治療剤として用いて、抗がん剤耐性に関与する細胞生存経路を抑制することにより、既存の抗がん剤の抗腫瘍効果の増強が期待されます(図3)。今後、より効率的に*miRNA*を癌細胞に導入するためのドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発が必須ではありますが、*miR-634*を利用した核酸創薬は、食道癌を含め様々な癌種における抗がん剤の治療効果を最大限に引き出すための新たな治療戦略となることが期待されます。

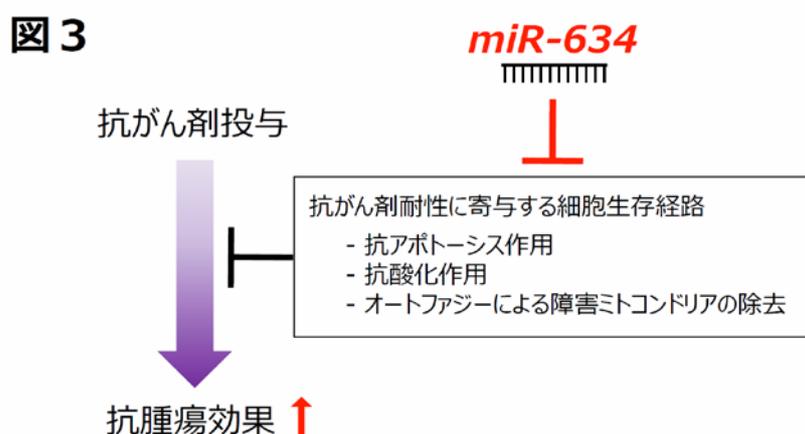


図3 .*miR-634*は既存の抗がん薬の耐性克服や治療効果を増強

### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学難治疾患研究所  
分子細胞遺伝分野 稲澤 譲治(イナザワ ジョウジ)  
井上 純(イノウエ ジュン)  
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 広報部広報課  
〒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