

解禁日時:平成30年3月14日(水)午後7時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

報道関係各位

平成30年3月14日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「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】

- 1,090種類のマイクロRNAを搭載したマイクロRNAライブラリーの機能的スクリーニングにより、強力な抗腫瘍効果をもつマイクロRNA (*miR-3140*) を同定しました。
- *miR-3140*は、がん遺伝子として知られている *BRD4*や *EGFR*を制御することで、多種のがん細胞増殖を抑制することを見出しました。
- *miR-3140*は *BRD4-NUT*融合遺伝子を抑制することで、難治性がんの *NUT Midline Carcinoma* へも抗腫瘍効果を発揮することがわかりました。
- *miR-3140*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、村松智輝助教、稲澤譲治教授と大学院医歯学総合研究科顎顔面外科分野の外内えり奈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もがん細胞増殖を抑制するマイクロ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(16K14630, 15K18401, 15K19040)、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」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「次世代がん医療創生研究事業」(P-CREATE)「がんの特性を制御するマイクロRNAの探索と核酸抗がん薬DDSの開発」などの支援のもと遂行され、その研究成果は、国際科学誌 *Scientific Reports* (サイエントフィック リポーツ)に、2018年3月14日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

がん治療は、従来の古典的な抗がん剤だけでなく、特定のがん遺伝子を対象とした分子標的治療薬や、免疫チェックポイント阻害剤などが開発されたことで、治療成績が向上している一方で、これらの薬剤に対する抵抗性を生じることが、がんの難治性の一因となっています。こういった背景から、新たながん治療戦略として、マイ

クロ RNA を用いた核酸抗がん薬の開発が行われつつあります。マイクロ RNA(miRNA)とは、20-25 塩基対程度のノンコーディング RNA であり、複数の標的遺伝子の翻訳や転写を抑制することが知られています。本研究では、1090 種類のマイクロ RNA を搭載した miRNA ライブラリーを用いた機能的 miRNA ライブラリースクリーニングを施行し (図 1A)、抗がん核酸薬への応用を目標に強力な抗腫瘍効果を示す新規がん抑制型 miRNA を同定することを目的として解析を行いました (図 1B)。

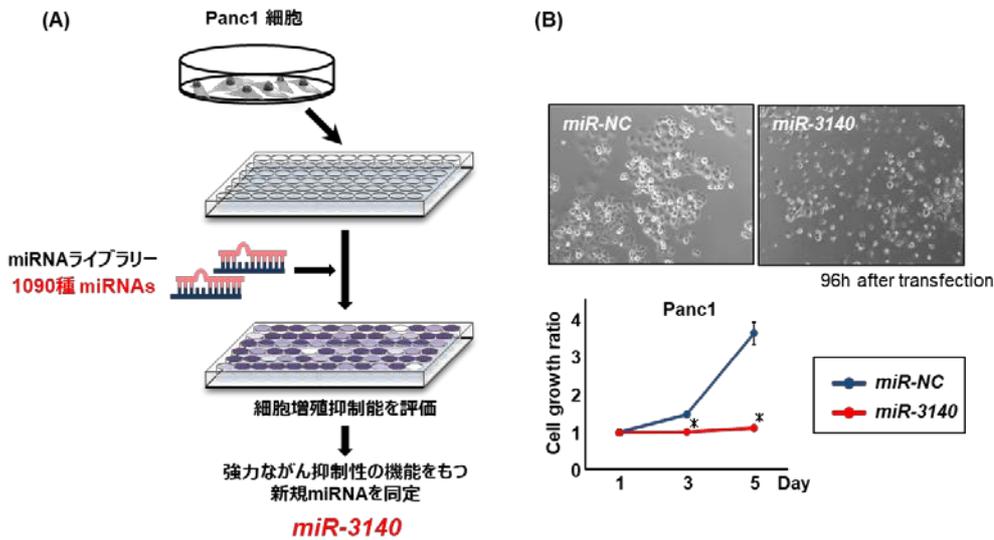


図1 (A) miRNAライブラリースクリーニングの概要 (B) miR-3140の抗腫瘍効果機能検証

【研究成果の概要】

研究グループは、膵臓がん細胞株(Panc1)を用いて 1090 種類の miRNA を形質導入したのち、細胞増殖抑制能

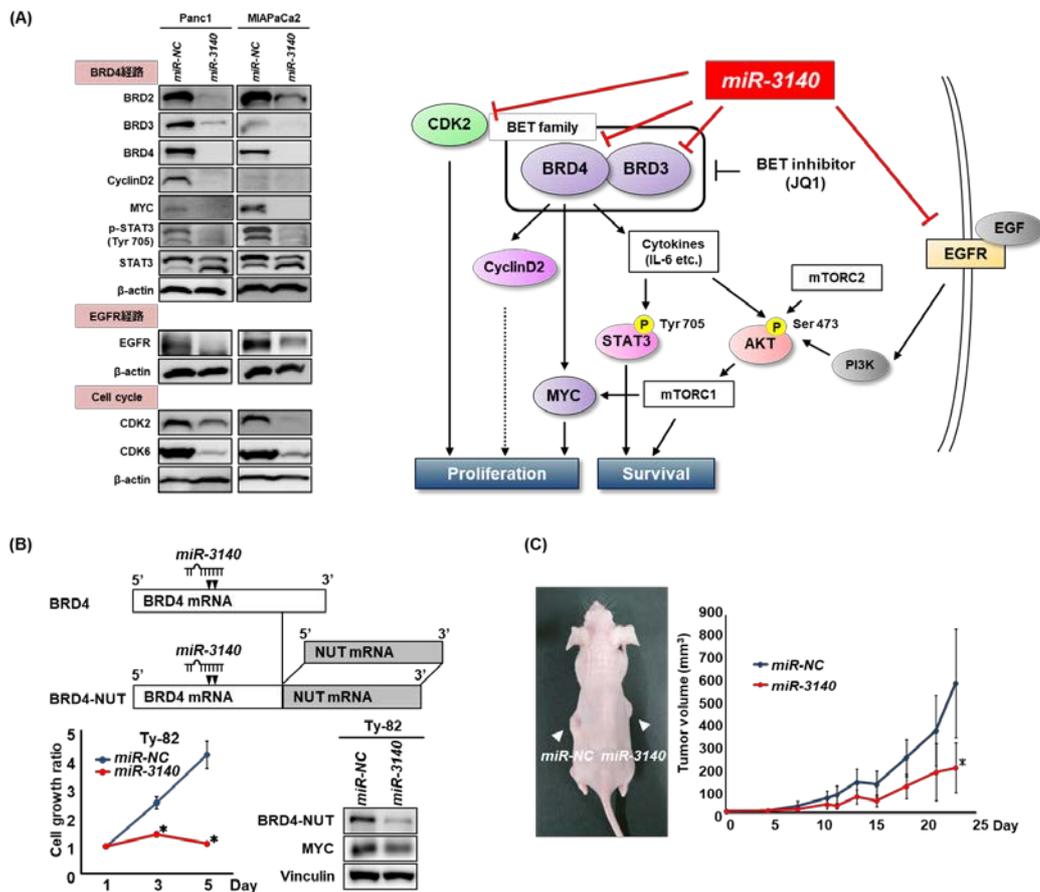


図2 (A) miR-3140の抑制シグナル経路 (B) miR-3140のBRD4-NUT融合遺伝子をもつTy-82細胞株に対する抑制 (C) マウス皮下腫瘍モデルでのmiR-3140の抗腫瘍効果

を評価しました。強力にがん細胞増殖を抑制する新規 miRNA を探索した結果、*miR-3140* を同定しました。その後、*miR-3140* 導入サンプルの遺伝子発現変化、標的遺伝子予測データベースの結果をもとに、*miR-3140* の直接の標的遺伝子を探索したところ、エピジェネティックリーダーとして広く認知されている BRD4 のコーディング領域に直接結合し、がんの増殖に関与する MYC、CCND2 を含む BRD4 経路を抑制することを明らかにしました(図 2A)。BRD4 は、自身の持つプロモドメインでヒストンのアセチル化部位を認識して結合することで、MYC を始めとしたがん遺伝子の転写を促進させることから、現在、BRD4 を標的とする低分子化合物(BET 阻害剤)による薬剤の開発が行われています。さらに、*miR-3140* は、*BRD4-NUT* 融合遺伝子が主病因となって、がん化を促進する、難治性がん NUT Midline Carcinoma の Ty-82 細胞においても、BRD4-NUT を直接的に阻害することにより、細胞増殖を抑制することがわかりました(図 2B)。また、*miR-3140* は BRD4 以外の標的として、様々ながんで遺伝子変異が報告されている EGFR を抑制することを同定し、現在臨床で使用されている EGFR 阻害剤に対する抵抗性を有している EGFR 変異陽性がん細胞に対しても、EGFR そのものを抑制することで細胞増殖を抑制することを明らかにしました。マウス皮下腫瘍モデルでの実験では、膵臓がん細胞由来の腫瘍周囲に *miR-3140* を局所投与すると、*miR-3140* 治療群で腫瘍体積の増加を抑制しました(図 2C)。

【研究成果の意義】

本研究では、機能的 miRNA ライブラリースクリーニングにより、BRD4 や EGFR の制御を介してがん細胞増殖を抑制する *miR-3140* を同定することができました。BRD4 を標的とする BET 阻害剤の臨床試験が現在、さかんに行われている一方、その薬剤耐性がすでに問題となりつつあります。今回同定した *miR-3140* は BRD4 そのものを抑制することや、複数のがん促進経路を同時に抑制することから、BET 阻害剤に対する薬剤耐性を克服する可能性があります。また、変異型 EGFR による EGFR 阻害剤耐性に対しても変異型 EGFR そのものを抑制することで EGFR 阻害剤抵抗性を克服する可能性があります。今後、ドラッグデリバリーシステムの開発と組み合わせることで、*miR-3140* を用いた核酸治療(核酸抗がん薬)は膵がん、NUT midline carcinoma を含む難治性がんに対する新たな治療戦略となる可能性があります。

【論文情報】

掲載誌: *Scientific Reports*

論文タイトル: *miR-3140* suppresses tumor cell growth by targeting *BRD4* via its coding sequence and downregulates the BRD4-NUT fusion oncoprotein

【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)

氏名 村松 智輝 (ムラマツ トモキ)

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

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

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

戦略推進部 がん研究課

次世代がん医療創生研究事業担当

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL:03-6870-2221 FAX:03-6870-2244

E-mail: cancer@amed.go.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