

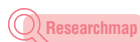


miRNA を標的とした癌治療薬剤の開発

薬学研究科 細胞生理学分野

特任講師 神宮司 健太郎

教授 辻川 和文

https://researchmap.jp/_kj<https://researchmap.jp/read0014359>

研究の概要

micro RNA (miRNA) は21-25塩基からなる小分子RNAであり、標的となる遺伝子の翻訳抑制を介して、様々な生命現象を制御している。我々は、miR-130 family (miR-130b、miR-301a、miR-301b) が非小細胞肺癌や膀胱癌で高発現しており、PI3K/Akt 経路を標的として癌促進作用を有していることを明らかにした。また、miR-130 family を標的とした架橋型人工核酸 (LNA) が強力な腫瘍抑制効果を示すことをマウス膀胱癌同所性モデルにて明らかにした。

研究の背景と結果

膀胱癌は遺伝子変異数がメラノーマ、肺癌に次いで3番目に多い癌種でもあり、多様性のみならず腫瘍内の不均一性も高いと推測されている。分子標的治療薬が隆盛する昨今において、いまだに膀胱癌に対しては細胞傷害性抗腫瘍薬の併用である GC (ゲムシタビン・シスプラチン) 療法が使われ続けている。有効な分子標的治療薬の不在も、膀胱癌の病態が単一分子によって規定されていないことを示唆しており、同癌に対する創薬標的分子には多様な制御遺伝子を有している標的が適切だと考えられる。1つの miRNA は平均200個もの標的遺伝子を有している。癌で発現上昇している oncomiR を標的とすることで、多様な癌関連シグナル伝達経路を制御出来る可能性がある。しかしながら、単一の miRNA の作用は弱く、治療標的として強い薬効を示すためには複数の疾患特異的 miRNA を同時に標的とする戦略が有効であると考えられる。複数の miRNA から構成される miRNA-cluster や miRNA-family において機能的重複が報告されており、こうした miRNA 群を同時に阻害することで単独阻害時よりも強力に癌の進展を制御できる可能性が示唆されている。しかしながら膀胱癌においては oncomiR-family の存在は確認されておらず、この治療戦略の実現は事実上不可能であった。我々は、膀胱癌で高発現する miR-130 family (miR-130b、miR-301a、miR-301b) を見出し、これら miRNA family が癌促進作用を有していることを明らかにした。また、miR-130 family を標的とした架橋型人工核酸が、強力な腫瘍抑制効果を示すことをマウス膀胱癌同所性モデルにて明らかにした。さらに非小細胞肺癌においても、miR-130 family が高発現しており、癌促進性に働いていることを明らかにした。

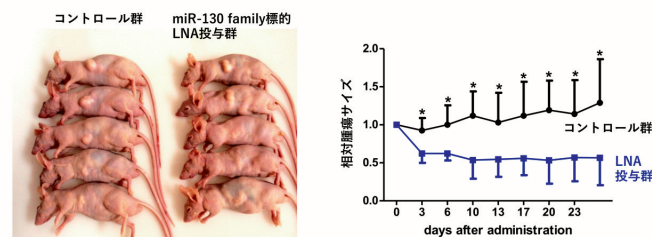
研究の意義と将来展望

現在臨床試験段階にある膀胱癌治療薬は PI3K/Akt 並びに mTOR シグナルを標的とする低分子化合物が多く、miR-130 family を標的とした架橋型人工核酸が同シグナルを抑制できる点は好ましい。浸潤性膀胱癌の治療においては、単一分子あるいはシグナル伝達経路を標的とするのではなく、複数のシグナルを同時に標的とする治療戦略の有効性が蓄積されつつある。これは多様な標的遺伝子あるいはシグナル伝達経路を制御できる miRNA の特徴と合致するものであり、膀胱癌治療標的としての miR-130 family の優位性に繋がると考える。

miR-130 familyに共通シード配列を標的とした架橋型人工核酸LNAの作成



miR-130 familyを標的とする架橋型人工核酸は抗腫瘍作用を発揮する



特 許 特願 2013-165600、PCT/JP2014/070811

Monoe, Y; Jingushi, K; Kawase, A et al. Pharmacological inhibition of miR-130 family suppresses bladder tumor growth by targeting various oncogenic pathways via PTPN1. *Int J Mol Sci*. 2021; 9: 4751. doi: 10.3390/ijms22094751.

Hirono, T; Jingushi, K; Nagata, T et al. MicroRNA-130b functions as an oncomiRNA in non-small cell lung cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase-2. *Sci Rep*. 2019; 1: 6956. doi: 10.1038/s41598-019-43355-8.

Egawa, H; Jingushi, K; Hirono, T et al. The miR-130 family promotes cell migration and invasion in bladder cancer through FAK and Akt phosphorylation by regulating PTEN. *Sci Rep*. 2016; 6: 20574. doi: 10.1038/srep20574.

Egawa, H; Jingushi, K; Hirono, T et al. Pharmacological regulation of bladder cancer by miR-130 family seed-targeting LNA. *Integr Mol Med*. 2015; 1: 457-463. doi: 10.15761/IMM.1000187.

参考 URL

キーワード 架橋型人工核酸、miRNA、膀胱癌、非小細胞肺癌