

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02688

研究課題名(和文) BETファミリー遺伝子BRD4を標的とする癌抑制型マイクロRNA抗癌核酸薬の創製

研究課題名(英文) Development of therapeutic miRNAs targeting BET family protein BRD4 for cancer

研究代表者

稲澤 譲治 (Inazawa, Johji)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：30193551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：2,565個のヒトmiRライブラリー増殖アッセイから、BRD4を標的に顕著な増殖抑制効果を示すmiR-1293とmiR-3140-3pを同定した。miR-1293はAPEX1、RPA1、POLD4などDNA修復経路遺伝子も標的とした。miR-1293導入によりDNA損傷修復は著しく抑制され、*in vitro/vivo*で抗腫瘍効果を発揮した。miR-3140-3pは、BRD4抑制に加えてMAP3K3-ERK1/2経路を標的にMYCN発現を抑制し、BET阻害薬耐性化NB細胞でも強い増殖抑制を示した。以上より、miR-1293とmiR-3140-3pは核酸抗癌薬の有望なシーズとなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子標的治療薬の問題点の一つに薬剤耐性の獲得が知られています。その克服を目指し、次世代型の医薬品として癌抑制型マイクロRNA(miR)核酸抗癌薬の開発が注目されています。本研究では、2565種類のヒトmiRの中から強い抗腫瘍効果を示すmiR-1293とmiR-3140-3pを同定しました。ともにBRD4を標的にその機能を抑制します。さらにmiR-1293はDNA修復経路の複数遺伝子を標的にして機能を抑制することでDNA損傷蓄積と強い抗腫瘍効果が導かれることを発見しました。今後、これらの癌抑制型miRを用いた核酸抗癌薬の開発は難治癌の新たな治療戦略として期待されます。

研究成果の概要(英文)：Base on the data from our proliferation assay using a 2,565 human miR library, we identified miR-1293 and miR-3140-3p as a tumor suppressor miRNA (TS-miR). Those TS-miRs have significant growth inhibitory effects targeting BRD4. miR-1293 also targeted DNA repair pathway genes such as APEX1, RPA1, and POLD4. With the exogenous expression of miR-1293, DNA-damage repair was significantly reduced, and antitumor effects were demonstrated in *in vitro/vivo*. On the other hand, in addition to the suppression of BRD4, miR-3140-3p reduced MYCN expression by targeting the MAP3K3-ERK1/2 pathway and showed strong growth suppression even in BET inhibitor-resistant NB cells. These results indicate that miR-1293 and miR-3140-3p may be promising seeds for nucleic acid anticancer drugs.

研究分野：分子細胞遺伝学

キーワード：マイクロRNA マイクロRNA 抗癌性核酸医薬 BETファミリー蛋白 BRD4 DNA修復経路 miR-1293 miR-3140-3p

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

背景 1. miRNA 抗癌核酸薬の開発の状況の我々の取り組み

核酸医薬は、mRNA や non-coding RNA など低分子化合物や抗体など従来の医薬品では狙えない細胞内の標的分子を創薬の対象にすることが可能であり、アンチセンス法、アプタマー、デコイ、siRNA に加えマイクロ RNA (miRNA) での開発が進められている。miRNA は約 22 塩基からなる非翻訳の機能性小分子 RNA で、通常 7 塩基のシード配列が標的遺伝子 mRNA の 3' UTR 内の相補性配列を認識して結合し標的遺伝子の翻訳抑制あるいは mRNA 分解により、その機能を抑制する。現在ヒトゲノムに 2,588 種が存在するとしてデータベース登録されている (miRbase 2017)。癌関連 miRNA は、癌遺伝子型 (*Onco-miR*) と癌抑制型 (*TS-miR*) に大別されこれらを標的にした抗癌核酸薬が期待されている。現在までに *TS-miR* の *miR-29*, *miR-16*, *miR-34* の 3 種類の Phase I 臨床試験が取り組まれている。

我々は 2008 年、口腔扁平上皮癌 (OSCC) で 2 種類の *TS-miR* の *miR-137* と *miR-193a* を同定した (Kozaki et al., Cancer Res. 2008)。当該研究においてこれら 2 種類の *TS-miR* の合成 2 本鎖 RNA を OSCC 株細胞に導入すると顕著な細胞増殖抑制が認められ、miRNA 抗癌核酸薬の可能性が示された。それ以来、癌の病態解明と抗癌核酸薬候補となる *TS-miR* の探索を目的に 5 種類の miRNA ライブラリーを用いて、種々の癌細胞株を対象に合計 8 回のスクリーニング法を行い、約 30 種類の癌抑制遺伝子型 *miRNA* を同定した。これら取り組みは合計 2,565 種類のヒト *miRNA* の機能スクリーニングであり、ヒトのほぼ全ての *miRNA* をカバーしたものと言える。

背景 2. 新たな癌標的分子 BET 蛋白質とマイクロ RNA 抗癌核酸薬創製

我々が機能的スクリーニングから見出した *BRD4* 標的 *miR-3140-3p* は *BRD4* のエキソン内シード相補配列を認識して BRD4 蛋白発現を抑制し下流の MYC 不活性化を導く (Tonouchi et al., Sci Rep. 2018)。従って、BRD4 蛋白発現を翻訳レベルで抑える *miRNA* 抗癌核酸薬の候補として期待できる。*BRD4* の *miR-3140-3p* シード相補配列はエキソン内にあり、t(15;19)染色体転座を持つ稀少難治癌の NUT 正中線癌 (NUT midline carcinoma; NMC) 細胞株 Ty-82 の *BRD4-NUT* キメラ蛋白発現を抑え *in vitro*/*in vivo* で細胞増殖を抑制する。また、JQ1 耐性の NMC 株 Ty-82R の増殖抑制も確認している。さらに *miR-3140-3p* は *EGFR*, *CDK2* を直接、また、mTOR 経路の Rictor を間接的に標的とすることで、これら遺伝子の蛋白発現を抑制する。以上から、*miR-3140-3p* などをシーズにした BRD4 翻訳抑制に基づく抗癌核酸薬の創製が期待できる。

現在、多くの製薬企業がこの新しい MYC 機能抑制を導く BRD4 分子標的治療薬 (BET 蛋白阻害薬; BETi) の開発に鎬を削っている。しかしその過程で、その効果だけでなく、BETi の血中半減期の短さや耐性獲得などの問題点も明らかになった。このことから、最近では、BETi とユビキチン E3 の Cereblon (CRBN) 蛋白を結合させた CRBN-BETi キメラによる BRD4 蛋白選択的分解を狙った抗癌薬開発も進んでいる。

このような状況から、新規 BRD4 標的抗癌薬開発において改めて認識するところを以下に要約できる。[1] BRD4 は有望な新規の癌標的分子であり BETi は MYC を間接標的としてその発現を抑制する。しかし、[2] 化合物 BETi の創薬開発ではその短い血中半減期や耐性克服が重要課題となる。したがって、[3] BRD4 の翻訳抑制あるいは蛋白分解を創薬開発の基本コンセプトにすることで、BETi 化合物の血中短半減期や薬剤耐性などの問題を克服できる可能性がある。

2. 研究の目的

今回の研究はBRD4を標的にする新規癌抑制性 *miRNA* をシーズに抗癌核酸薬の開発を目的とする。これら2つはPubMedや関連データベースにも報告はなく、我々が独自に確立した大規模機能的スクリーニング法から見出された癌抑制性 *miRNA* であり学術的独自性も高い。また、本研究により、MYC dependency の多様な癌を対象に、BRD4 の翻訳抑制に基づく有効な核酸抗癌薬の創製が期待できる。また、そのBRD4 翻訳抑制に基づく抗癌作用はBETi 化合物の弱点である短い血中半減期や薬剤耐性などの問題点を克服するものでありオリジナリティーある創造性の高い取り組みと言える。

3. 研究の方法

1) 候補 *miRNA* の核酸修飾、構造変換の最適化：

候補 *miRNA* mimics に関して、リン酸部 S 化(ホスホロチオアート化)、糖部修飾(2' 位の-F, -OMe, -MOE 付加や架橋形成 LNA/BNA)、RNA の DNA 化(U→T)、3' 付加 2 塩基の塩基置換など様々な組合せで 2 本鎖 *miRNA* を合成して、*in vitro/in vivo* での抗腫瘍効果とヌクレアーゼ耐性、on/off-target 効果などを比較して最適化を検討した。

核酸修飾・構造改変技術は密な関係にある当該領域専門研究者の助言を得る。人工核酸は受託合成を民間受託機関に依頼した(ジーンデザイン社、Thermo Fisher 社等)。

2) *miR-3140-3p*、*miR-1293* の機能解析：

候補核酸抗癌薬 *miR-3140* と *miR-1293* に関して外来性に発現させた癌細胞の *in vitro* 生物学的挙動や特性の変化を調べるとともに、網羅的発現などのオミクスデータをもとに関連遺伝子ネットワークを抽出した。各候補 *miRNA* の標的遺伝子を探索し、同定するとともに詳細な機能解析を行った。さらに、これら情報をもとに on/off-target 効果や細胞毒性を調べた。

3) 各種 DDS による標的細胞・組織への *miRNA* デリバリーの最適化：

国内研究機関・製薬会社の DDS 科学者が開発し技術供与される核酸 DDS や、脂質ナノ粒子(LNP)ならびに核酸軟膏基剤(民間製薬企業等供与)などについて、核酸修飾最適化をした候補 *miR* を組合せて、細胞導入や組織移行の効果を *in vitro/in vivo* で検討して、*miRNA* 核酸抗癌薬の効果を最大限に発揮する DDS 技術を確立した。

4. 研究成果

抗癌核酸薬の創薬シーズとなりうる新規の癌抑制型 *miR* を同定するため、多種多様な癌細胞株において、現在登録されているヒト *miRNA* の約 96% を網羅する 2565 種類の *miRNA* mimics を用いて細胞増殖抑制スクリーニングを行い、核酸抗癌薬候補 *miR* を選出した(図 1A)。

その結果、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*) を、癌抑制型 *miRNA* の候補として同定した。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、既に私たちが明らかにした *miR-3140-3p* と同等レベルで、ブロモドメイン蛋白質遺伝子 *BRD4* を直接抑制することを明らかにした。*BRD4* は現在、創薬の標的として注目されている。

さらに最も細胞増殖抑制効果が高かった *miR-1293* について *in vitro/in vivo* において核酸抗癌薬としての可能性を評価した。*miR-1293* を導入すると顕著に癌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になった(図 1C)。また、*miR-1293* を導入した癌細胞では損傷 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た(図 1D)(Takagawa et al., Mol Ther. 2020)。

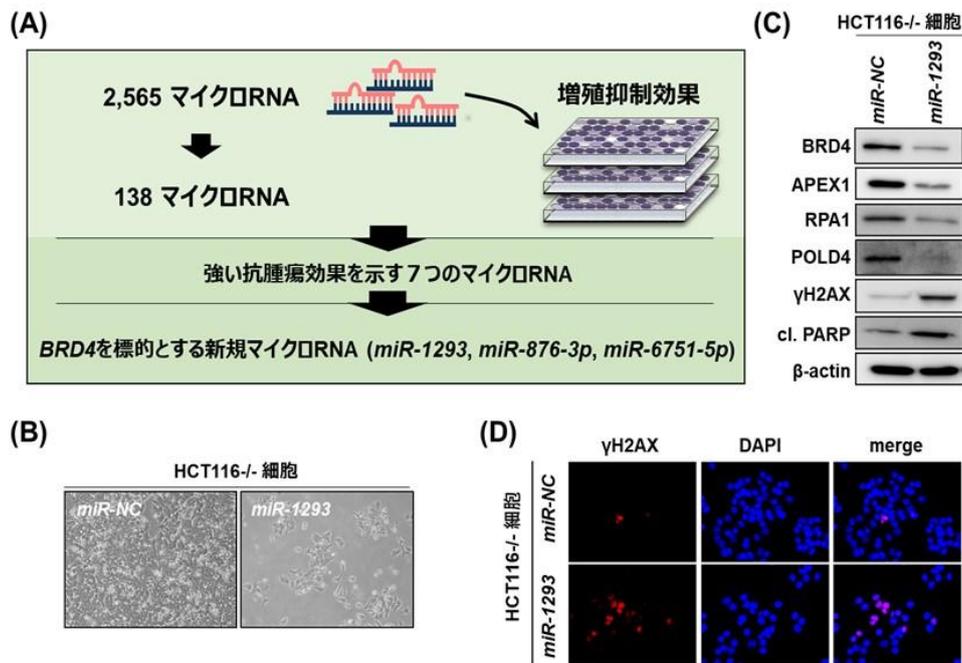


図1. 機能的スクリーニングを通してmiR-1293を同定。

(A) マイクロRNAを用いた機能的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)。miR-1293導入により、DNA傷害のマーカ-γH2AX及びアポトーシス (細胞死) のマーカ-cl. PARPの上昇を認める。(D) miR-1293により、DNA修復が抑制され、γH2AXの蓄積を認める。青 (DAPI) は細胞核を、赤はγH2AX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た (図2)。

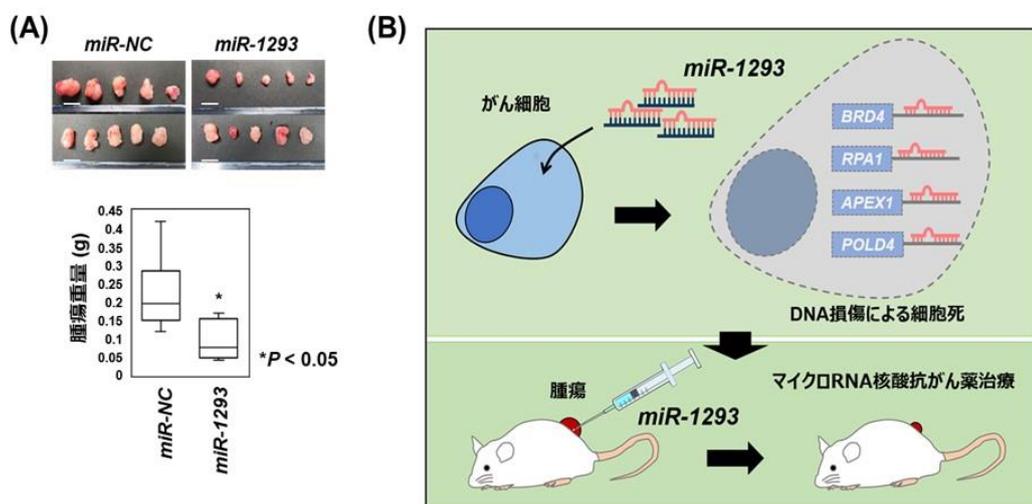


図2. miR-1293を用いたマイクロRNA核酸抗がん薬への応用可能性。

(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。

また、miR-3140-3p は神経芽腫細胞において MYCN および MYC を抑制し、増殖を抑制した。さらに BET 阻害剤耐性は ERK の活性化による MYCN の安定化により生じることを示し、miR-3140-3p は MAP3K3 を標的とすることで ERK の活性を抑制し、耐性を克服する可能性を示した (Liu et al., Mol Ther Nucleic Acids. 2021)。

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る。しかし、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る。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。

今回の研究で同定した癌抑制型 miR の miR-1293 ならびに miR-3140-3p は、難治癌の新たな治療戦略となる核酸抗癌薬のシーズとして期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kishikawa Masahiro, Inoue Jun, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Asakage Takahiro, Inazawa Johji	4. 巻 26
2. 論文標題 Augmentation of lenvatinib efficacy by topical treatment of miR-634 ointment in anaplastic thyroid cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Jun, Kishikawa Masahiro, Tsuda Hitoshi, Nakajima Yasuaki, Asakage Takahiro, Inazawa Johji	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of PDHX as a metabolic target for esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Xu Bo, Muramatsu Tomoki, Inazawa Johji	4. 巻 19
2. 論文標題 Suppression of MET Signaling Mediated by Pitavastatin and Capmatinib Inhibits Oral and Esophageal Cancer Cell Growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 585 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Jun, Fujiwara Kyoko, Hamamoto Hidetoshi, Kobayashi Katsunori, Inazawa Johji	4. 巻 19
2. 論文標題 Improving the Efficacy of EGFR Inhibitors by Topical Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with miR-634 Ointment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 294 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishigaki Kazuyoshi, Akiyama Masato, Kanai Masahiro, Takahashi Atsushi, Kawakami Eiryo, Sugishita Hiroki, Sakaue Saori, Horikoshi Momoko, Suzuki Ken, Ito Kaoru, Koyama Satoshi, Ozaki Kouichi, Niida Shumpei, Sakata Yasushi, Sakata Yasuhiko, Kohno Takashi, Inazawa Johji, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takagawa Yuki, Gen Yasuyuki, Muramatsu Tomoki, Tanimoto Kousuke, Inoue Jun, Harada Hiroyuki, Inazawa Johji	4. 巻 28
2. 論文標題 miR-1293, a Candidate for miRNA-Based Cancer Therapeutics, Simultaneously Targets BRD4 and the DNA Repair Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 1494 ~ 1505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gokita Kentaro, Inoue Jun, Ishihara Hiroshi, Kojima Kazuyuki, Inazawa Johji	4. 巻 19
2. 論文標題 Therapeutic Potential of LNP-Mediated Delivery of miR-634 for Cancer Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 330 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.10.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Low Siew-Kee, Chin Yoon Ming, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Saito Hiroko, Sakurai-Yageta Mika, Nakaya Naoki, Shimizu Atsushi, Nishizuka Satoshi S., Yamaji Taiki, Sawada Norie, Iwasaki Motoki, Tsugane Shoichiro, Takezaki Toshiro, Suzuki Sadao, Naito Mariko, Wakai Kenji, Inazawa Johji 他7名	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53654-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanimoto Kousuke, Muramatsu Tomoki, Inazawa Johji	4. 巻 8
2. 論文標題 Massive computational identification of somatic variants in exonic splicing enhancers using The Cancer Genome Atlas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7372 ~ 7384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takata Ryo, Takahashi Atsushi, Fujita Masashi, Momozawa Yukihide, Saunders Edward J., Yamada Hiroki, Maejima Kazuhiro, Nakano Kaoru, Nishida Yuichiro, Hishida Asahi, Matsuo Keitaro, Wakai Kenji, Yamaji Taiki, Sawada Norie, Iwasaki Motoki, Tsugane Shoichiro, Sasaki Makoto, Shimizu Atsushi, Inazawa Johji 他12名	4. 巻 10
2. 論文標題 12 new susceptibility loci for prostate cancer identified by genome-wide association study in Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12267-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi-Koike Ryoko, Nagasaka Kazunori, Tsuda Hitoshi, Ishii Yasuyuki, Sakamoto Masaru, Kikuchi Yoshihiro, Fukui Shiho, Miyagawa Yuko, Hiraike Haruko, Kobayashi Takayuki, Kinoshita Takayuki, Kanai Yae, Shibata Tatsuhiro, Imoto Issei, Inazawa Johji, Matsubara Osamu, Ayabe Takuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Array comparative genomic hybridization analysis discloses chromosome copy number alterations as indicators of patient outcome in lymph node-negative breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5737-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akatsu Yuichi, Takahashi Naoya, Yoshimatsu Yasuhiro, Kimuro Shiori, Muramatsu Tomoki, Katsura Akihiro, Maishi Nako, Suzuki Hiroshi I., Inazawa Johji, Hida Kyoko, Miyazono Kohei, Watabe Tetsuro	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor induced endothelial to myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1706 ~ 1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanikawa C, Kamatani Y, Matsuda K. et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Taku, Muramatsu Tomoki, Tanabe Minoru, Inazawa Johji	4. 巻 109
2. 論文標題 Identification and characterization of transforming growth factor beta-induced in circulating tumor cell subline from pancreatic cancer cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3623 ~ 3633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tonouchi Erina, Gen Yasuyuki, Muramatsu Tomoki, Hiramoto Hidekazu, Tanimoto Kousuke, Inoue Jun, Inazawa Johji	4. 巻 8
2. 論文標題 miR-3140 suppresses tumor cell growth by targeting BRD4 via its coding sequence and downregulates the BRD4-NUT fusion oncoprotein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4482 ~ 4494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22767-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furusawa Akiko, Miyamoto Morikazu, Takano Masashi, Tsuda Hitoshi, Song Yong Sang, Aoki Daisuke, Miyasaka Naoyuki, Inazawa Johji, Inoue Jun	4. 巻 39
2. 論文標題 Ovarian cancer therapeutic potential of glutamine depletion based on GS expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 758 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgy033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計46件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Inazawa J.
2. 発表標題 microRNAs therapeutics in precision cancer medicine (PCM)
3. 学会等名 The 4th Annual Meeting of International Society of Precision Cancer Medicine Virtual Meeting (ISPCM20200) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲澤譲治
2. 発表標題 癌ゲノム学入門：がん精密医療を実践するために知っておきたい遺伝学の知識（オンデマンド配信）
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玄泰行、稲澤譲治
2. 発表標題 MYC 経路を標的とする新規腫瘍抑制型 miRNA の同定
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲澤譲治
2. 発表標題 がんと遺伝性疾患のゲノム・エピゲノム解析研究から見えてきたもの
3. 学会等名 第1回 せとうち臨床遺伝研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松智輝、徐博、稲澤謙治
2. 発表標題 口腔・食道がんにおいてピタバスタチンは AKT、ERK のシグナルを抑制し、細胞増殖を阻害する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田亮、赤松秀輔、中川英刀、高橋篤、潁川晋、鎌谷洋一郎、稲澤謙治、小川修、小原航
2. 発表標題 日本人前立腺癌の発癌に関する新規 12 遺伝子多型とポリジェニックリスクスコアの同定
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上純、岸川正大、朝蔭孝宏、稲澤謙治
2. 発表標題 食道癌における治療標的としての代謝関連分子の探索
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 劉暢、玄泰行、稲澤謙治
2. 発表標題 miR-3140はBRD4-MYCN 経路を標的とし、神経芽腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玄泰行、稲澤謙治
2. 発表標題 MYC 経路を標的とする新規腫瘍抑制型 miRNA を用いた核酸抗癌薬の可能性
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上純、稲澤謙治
2. 発表標題 LNP を介した miR-634 の腫瘍への送達による抗腫瘍効果
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松智輝、稲澤謙治
2. 発表標題 FDA承認薬ライブラリーから見出したピタバスタチンの抗腫瘍効果についての機能解析
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 microRNAs therapeutics in precision cancer medicine (PCM)
3. 学会等名 International Conference on Cancer Systems Biology Beyond (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 microRNAs therapeutics in personalized cancer medicine (PCM)
3. 学会等名 10th International Conference on Nutrition and Physical Activity in Aging, Obesity and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 microRNA therapeutics in Precision Cancer Medicine
3. 学会等名 2019 The International Conference of Food Safety and Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 MicroRNA Therapeutics in cancer
3. 学会等名 International Ovarian Cancer Research Consortium and International Symposium on Tumor Microenvironment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue J, Gokita K, Kishikawa M, Hamamoto H, Kobayashi K, Fujiwara K, Asakage T, Kojima K, Inazawa J
2. 発表標題 Therapeutic potential of the topical treatment of miR-634 ointment for cutaneous squamous cell carcinoma
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Muramatsu T, Sato T, Tanabe M, Inazawa J
2. 発表標題 Identification and characterization of TGFBI in circulating tumor cell subline from pancreatic cancer cell line
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲澤謙治
2. 発表標題 がんと遺伝性疾患のゲノム・エピゲノム解析研究から見えてきたもの
3. 学会等名 第1回 せとうち臨床遺伝研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲澤謙治
2. 発表標題 がん抑制型マイクロRNAの探索と核酸抗がん薬の開発
3. 学会等名 第15回 難病・遺伝医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲澤謙治
2. 発表標題 健康と医療のために知っておきたいゲノム研究最前線
3. 学会等名 平成31年度さいたま市民大学 教養 コース 人生 100 年時代これからの新しい教養～テクノロジー・未来編～ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内藤諒、村松智輝、谷本幸介、稲澤謙治
2. 発表標題 統合的 mRNA, miRNA 発現情報を基盤とした独自のマイクロ RNA 標的遺伝子予測データベースの構築
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上純、岸川正大、濱本英利、小林勝則、藤原恭子、稲澤謙治
2. 発表標題 皮膚扁平上皮癌における miR-634 軟膏による抗腫瘍効果
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玄泰行、村松智輝、井上純、稲澤謙治
2. 発表標題 新規癌抑制型 miRNA による MYC 標的核酸抗癌治療の可能性
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸川正大、井上純、濱本英利、小林勝則、朝蔭孝宏、稲澤謙治
2. 発表標題 甲状腺未分化癌に対する miR-634 を用いた核酸抗癌剤の開発
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉暢、玄泰行、稲澤謙治
2. 発表標題 miR-3140 は BRD4-MYCN 経路を標的とし、神経芽腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徐博、村松智輝、稲澤謙治
2. 発表標題 扁平上皮がん細胞においてピタバスタチンは AKT、ERK の抑制を介して細胞増殖を阻害する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉松康裕、赤津裕一、高橋直也、紀室志織、村松智輝、桂彰宏、間石奈湖、鈴木洋、稲澤謙治、樋田京子、宮園浩平、渡部徹郎
2. 発表標題 線維芽細胞増殖因子(FGF2)は腫瘍血管内皮細胞において TGF- β によって誘導される内皮-筋線維芽移行を制御する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松智輝、佐藤拓、田邊稔、稲澤謙治
2. 発表標題 循環腫瘍細胞垂株 (Panc-1-CTC)の発現解析から見出した TGFBIの機能解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高川祐希、玄泰行、村松智輝、原田浩之、稲澤謙治
2. 発表標題 機能的 miRNA ライブラリースクリーニングによる、BRD4 を標的とする新規癌抑制型 miRNA の同定
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松智輝、稲澤謙治
2. 発表標題 膵臓癌細胞株(Panc-1)から樹立したCTC 亜株における TGFBI の機能解析
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玄泰行、村松智輝、井上純、稲澤謙治
2. 発表標題 核酸抗癌薬を旨とした新規腫瘍抑制型 miRNA の探索
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 Exploring novel cancer-related microRNAs and their diagnostic and therapeutic potentials in Precision Cancer Medicine (PCM).
3. 学会等名 TMU-TMDU Joint Symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 Exploring novel cancer-related microRNAs and their diagnostic and therapeutic potentials in Personalized Cancer Medicine (PCM)
3. 学会等名 IUBMB SEOUL 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inazawa J
2. 発表標題 Exploring novel cancer-related microRNAs and their diagnostic and therapeutic potentials in Personalized Cancer Medicine (PCM)
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of International Society of Precision Cancer Medicine 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Muramatsu T, Tonouchi E, Gen Y, Hiramoto H, Tanimoto K, Inoue J, Inazawa J
2. 発表標題 miR-3140 suppresses tumor cell growth by targeting BRD4 via its coding sequence and downregulates the BRD4-NUT fusion oncoprotein
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furusawa A, Inoue J, Miyamoto M, Takano M, Tsuda H, Song YS, Aoki D, Miyasaka N, Inazawa J
2. 発表標題 Ovarian cancer therapeutic potential of glutamine depletion based on GS expression
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue J, Gokita K, Kojima K, Inazawa J
2. 発表標題 Therapeutic potential of LNP-mediated delivery of miR-634 for cancer therapy
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of International Society of Precision Cancer Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishikawa M, Inoue J, Asakage T, Inazawa J
2. 発表標題 Therapeutic potential of the topical treatment of miR-634 ointment for skin cancer.
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of International Society of Precision Cancer Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gen Y, Inoue J, Inazawa J
2. 発表標題 The exploration of novel tumor suppressive miRNAs using function-based miRNA screening
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of International Society of Precision Cancer Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takagawa Y, Gen Y, Muramatsu T, Harada H, Inazawa J.
2. 発表標題 Exploring novel tumor suppressive microRNAs in OSCC
3. 学会等名 The 3rd International Symposium of International Society of Precision Cancer Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五木田憲太郎、井上純、石原比呂之、小嶋一幸、稲澤謙治
2. 発表標題 LNPを介したmiR-634の送達による抗腫瘍効果
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上純、古澤啓子、宮本守員、高野政志、津田均、Song Yong Sang、青木大輔、宮坂尚幸、稲澤謙治
2. 発表標題 グルタミン合成酵素の発現に基づいた細胞外グルタミン枯渇による卵巣がん治療戦略の開発
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高川祐希、玄泰行、村松智輝、原田浩之、稲澤謙治
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における新規のがん抑制型マイクロRNAの探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田亮、赤松秀輔、中川英刀、高橋篤、寺田直樹、加藤陽一郎、兼平貢、杉村淳、稲澤謙治、小川修、小原航
2. 発表標題 日本人における前立腺癌の発症に関連する14遺伝子領域の同定
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玄泰行、井上純、稲澤謙治
2. 発表標題 機能的miRNAスクリーニングを用いた、p53不活性型癌に細胞死を誘導するmiRNAの探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸川正大、井上純、濱本英利、小林勝則、藤原恭子、朝蔭孝宏、稲澤謙治
2. 発表標題 皮膚癌に対するmiR-634軟膏の塗布による抗腫瘍効果
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計7件

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 稲澤 謙治、玄 泰之、井上 純、村松智輝、高川 祐希	権利者 国立大学法人東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/ 48114	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 がん用医薬組成物	発明者 稲澤 謙治、村松智輝、徐 博	権利者 国立大学法人東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-107768	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 稲澤 謙治、玄 泰之、井上 純、村松智輝、高川 祐希	権利者 国立大学法人東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-233250	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 マイクロRNAの測定方法、並びに、がん治療剤及びこれを含有するがん治療のための医薬組成物	発明者 稲澤謙治、井上純、山本信祐、河野辰幸、小崎健一	権利者 国立大学法人東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-094747	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 マイクロRNAの測定方法、並びに、がん治療剤及びこれを含有するがん治療のための医薬組成物	発明者 稲澤謙治、井上純、山本信祐、河野辰幸、小崎健一	権利者 国立大学法人東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、15/976.460	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 マイクロRNA及びその誘導体を有効成分とする医薬組成物	発明者 稲澤謙治、玄泰行、 村松智輝、外内えり 奈	権利者 国立大学法人東 京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/87989	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 マイクロRNA及びその誘導体を有効成分とする医薬組成物	発明者 稲澤謙治、玄泰行、 村松智輝、外内えり 奈	権利者 国立大学法人東 京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、107142677	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 純 (Inoue Jun) (50568326)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授 (12602)	
研究分担者	玄 泰行 (Gen Yasuyuki) (80596156)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教 (12602)	
研究分担者	村松 智輝 (Muramatsu Tomoki) (90732553)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------