

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17590

研究課題名（和文）miR-1290の乳がん薬物療法抵抗性に与える影響の解明と革新的治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the effects of miR-1290 on breast cancer drug resistance

研究代表者

西本 真弓（Nishimoto, Mayumi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：00757883

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌のサブタイプを特徴づけるマイクロRNA、miR-1290を同定した。分泌型miR-1290発現と乳がんの予後との相関を検討したところ、有意な相関は認めなかった。また、乳癌細胞株にmiR-1290のmimicを導入し、WST-1assayにて細胞増殖能の変化を検討したところ、Negative controlを10pmol導入した細胞と比較し、miR-1290mimicを導入した細胞ではいずれも増殖能が低下した。また、miR-1290の発現とCCND1の相関を検討したところ、miR-1290発現が高いほどCCND1の発現が低値であったが、MKI67とは有意な相関は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌の多くを占める、ホルモン受容体陽性乳がんのなかでも、ホルモン療法に感受性の高いものと、やや劣るものが存在する。そのサブタイプの違いに関与すると考えられる分子である、miR-1290というマイクロRNAを同定した。乳癌組織におけるmiR-1290は高発現であると予後良好であったが、血中に分泌される分泌型のmiR-1290は乳がんの予後とは関係ははっきりしなかった。乳がん細胞にmiR-1290を高発現させると、増殖能が低下する傾向が認められた。miR-1290は乳がん治療にとって意義のあるものである可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We identified a microRNA, miR-1290, that characterizes breast cancer subtypes. We examined the correlation between secreted miR-1290 expression and breast cancer prognosis and found no significant correlation. In addition, miR-1290 mimics were transfected into breast cancer cell lines, and changes in cell proliferative ability were examined using the WST-1 assay. The correlation between miR-1290 expression and CCND1 was also examined. The higher the expression of miR-1290, the lower the expression of CCND1, but there was no significant correlation with MKI67.

研究分野：乳がん

キーワード：乳がん マイクロRNA

1. 研究開始当初の背景

乳がんは、若い世代を含む日本人女性が最も多く罹患する悪性疾患であり、死亡数も年々増加の一途をたどっている。乳がん治療において、薬物療法は重要な役割を担っているものの、薬物療法に抵抗を示す予後不良な乳がんが存在し、その治療成績の向上が緊急課題となっている。マイクロ RNA は、約 22 塩基からなる機能性 RNA であり、標的遺伝子の転写産物の分解または翻訳を阻害することで遺伝子発現を抑制する働きを持つ。これまで私たちは、乳がんとマイクロ RNA の発現異常について精力的に研究を行ってきた。私たちは、“網羅的マイクロ RNA 発現プロファイル解析”により、ホルモン療法感受性の“高い乳がん”と“低い乳がん”で発現に差のあるマイクロ RNA として「miR-1290」を世界で初めて報告した(Endo Y, *et al. Endocr Relat Cancer* 2013)。さらに、miR-1290 は薬物代謝酵素である NAT1 (N-acetyltransferase 1) やアポトーシス関連遺伝子である BCL2 (B-cell lymphoma 2) を標的としていることを報告した(Endo Y, *et al. BMC Cancer* 2014)。

がん細胞は、薬物代謝の促進、抗アポトーシス作用、抗酸化作用といったさまざまな細胞生存にかかわる複数の経路を活性化させることで、薬物療法抵抗性を獲得する。そこで私たちは、miR-1290 は、NAT1 と BCL2 の遺伝子発現を抑制することで乳がんの薬物療法抵抗性を改善し、がん細胞の増殖を抑制するのではないかと考えた。

また、近年、血中にもマイクロ RNA が存在し、このマイクロ RNA が他の組織へ送達され、輸送先組織の細胞の働きに影響を及ぼすことが示された(Valadi H, *et al. Nat Cell Biol* 2007)。このようなマイクロ RNA を「分泌型マイクロ RNA」と呼ぶ。乳がんにおいても分泌型 miR-181c が脳血管内皮細胞に取り込まれ転移の促進に寄与することが報告され(Tominaga N *et al. Nat Commun* 2015)、分泌型マイクロ RNA が、がん細胞にも影響を及ぼすことが示唆された。

2. 研究の目的

研究目的は、miR-1290 が乳癌の薬物療法抵抗性を改善し、癌細胞の増殖を抑制することができるかということと、分泌型 miR-1290 の役割を検証し、miR-1290 を核酸医薬品として臨床応用することで、乳がん治療成績の向上を目指すことである。

3. 研究の方法

当施設での乳がん 236 症例の凍結乳がん組織から Total RNA を抽出し、miR-1290 発現を測定した。また、miR-1290 発現と臨床病理学的因子との相関、予後との相関を検討した。さらに、CCND1 や MKI67 など増殖に関与する遺伝子との相関を検討した。

乳癌患者約 100 例の血清から RNA を抽出し、分泌型 miR-1290 発現を測定した。分泌型 miR-1290 発現と予後との相関を検討した。また分泌型 miR-1290 と組織の miR-1290 発現との相関を検討した。

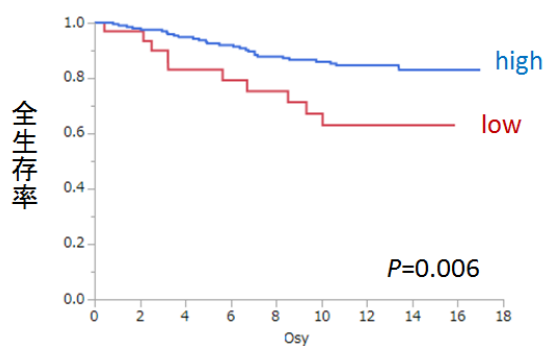
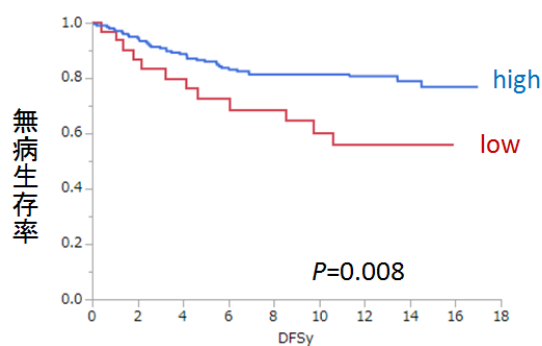
乳癌細胞株である、MCF7 と T-47D を用いた検討で、それぞれの細胞株に発現する miR-1290 を測定した。T-47D に miR-1290 の mimic を導入し WST1 assay にて増殖能の変化について検討を行った。

4. 研究成果

miR-1290 発現と臨床病理学的因子との相関

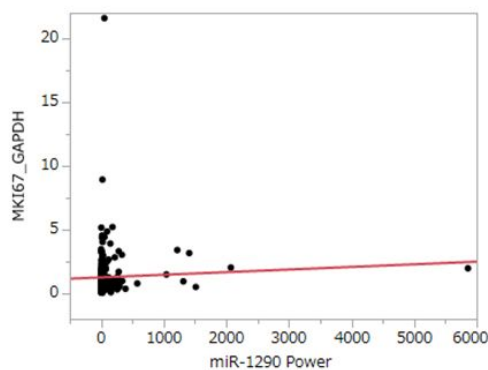
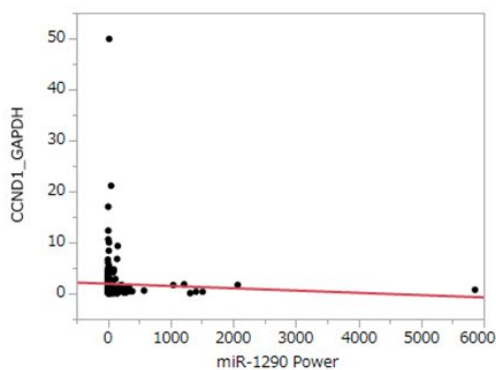
		All patients, n(%)	Low miR1290, n(%)	High miR1290, n(%)	P value
Age (years)	< 50	83 (35)	7 (22)	76 (37)	0.11
	≥ 50	153 (65)	25 (78)	128 (63)	
Tumor size	≤ 2cm	96 (41)	15 (47)	81 (40)	0.56
	> 2cm	140 (59)	17 (53)	123 (60)	
Node status	Negative	124 (53)	15 (47)	109 (53)	0.55
	Positive	100 (42)	15 (47)	85 (42)	
Grade	1	66 (28)	11 (34)	55 (27)	0.43
	2	57 (24)	9 (28)	48 (24)	
	3	106 (45)	11 (24)	95 (47)	
Histology	DCIS	4 (15)	1 (3)	3 (1)	0.13
	IDC	210 (89)	27 (84)	183 (90)	
	ILC	8 (22)	3 (9)	5 (2)	
	Others	14 (6)	1 (3)	13 (6)	
ER status	Positive	194 (82)	29 (91)	165 (79)	0.22
	Negative	42 (18)	3 (9)	39 (19)	
PgR status	Positive	168 (71)	26 (81)	142 (70)	0.21
	Negative	68 (29)	6 (19)	62 (30)	
HER2 status	Positive	30 (13)	3 (9)	27 (13)	0.78
	Negative	202 (86)	29 (91)	173 (84)	
Adjuvant therapy	Chemo therapy	38 (16)	3 (9)	35 (17)	0.5
	Endocrine therapy	87 (37)	14 (44)	73 (36)	
	Chemo+	92 (39)	12 (38)	80 (39)	
	Endocrine therapy	14 (6)	3 (9)	11 (5)	

miR-1290 発現と予後との相関



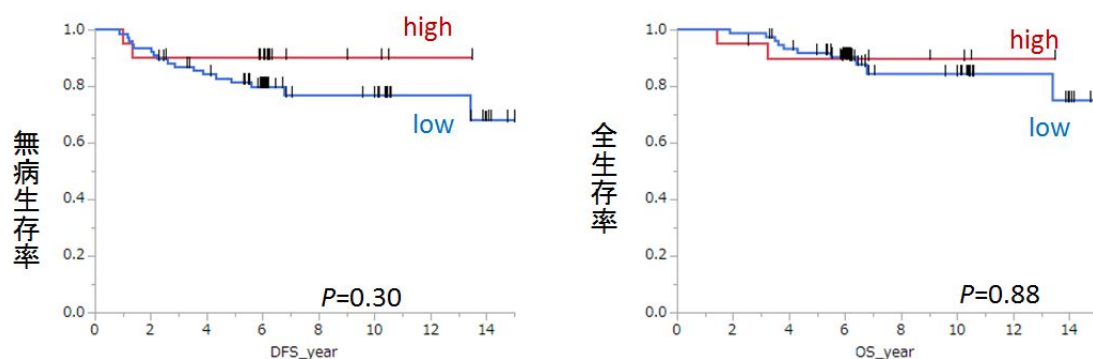
miR-1290 発現が高値だと予後不良であった。

miR-1290 発現と増殖に関する遺伝子との相関



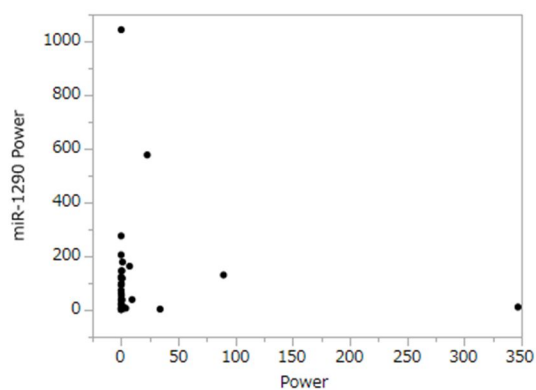
miR-1290 発現が高いほど CCND1 の発現が低値であった ($p < 0.0001$)。また、miR-1290 発現と MKI67 との相関を検討したところ、有意な相関は認めなかった ($p = 0.34$)。

分泌型 miR-1290 発現と予後との相関



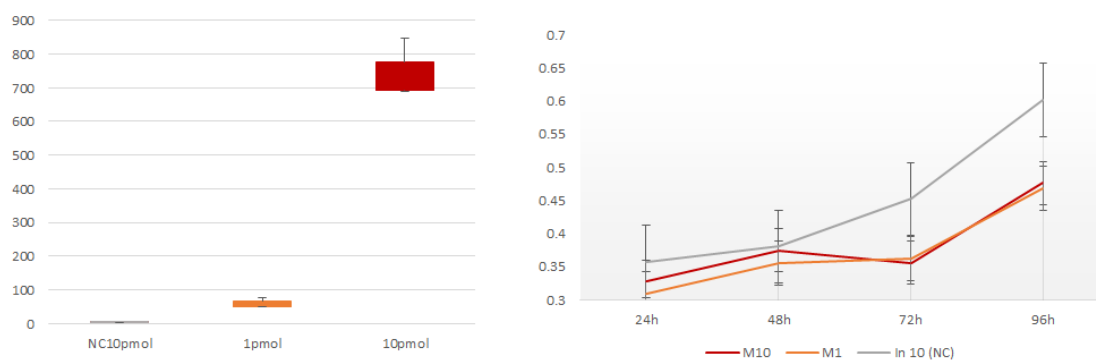
分泌型 miR-1290 発現と乳がんの予後との相関を検討したところ、Disease free survival, Overall survival とともに有意な差は認めなかった。

分泌型 miR-1290 発現と組織の miR-1290 発現との相関



組織の miR-1290 と分泌型 miR-1290 との相関も検討したが、相関関係を認めなかった。

乳癌細胞株に対する miR-1290 発現低下の影響



T-47D に miR-1290 の mimic を導入し、miR-1290 発現を測定したところ、mimic の容量依存性に miR-1290 発現は増加することを確認した。WST-1assay にて細胞増殖能の変化を検討したところ、Negative control を 10pmol 導入した細胞に比較し、miR-1290mimic を 1pmol、10pmol 導入した細胞ではいずれも増殖能が低下した。72 時間後、96 時間後では mimic を導入した細胞では増殖能が低下した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------