

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19935

研究課題名(和文) 肺癌における上皮間葉系移行に関連するマイクロRNAに着目した薬剤耐性機構の解明

研究課題名(英文) Clarification of the mechanism of drug resistance focused on microRNAs associated with epithelial-mesenchymal transition in lung cancer

研究代表者

山本 寛斉 (Yamamoto, Hiromasa)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：40467733

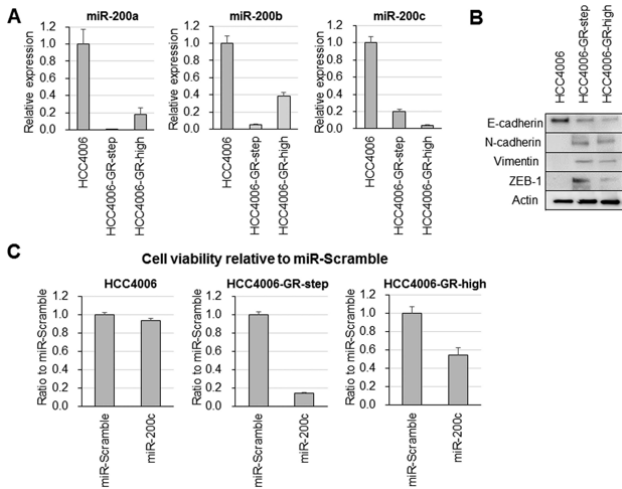
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト上皮成長因子受容体(EGFR) 遺伝子に変異を有する肺癌においては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI) に対する耐性獲得の克服が課題となっている。EGFR-TKI に対する耐性獲得において上皮間葉系移行(EMT) とマイクロRNAの一つであるmiR-200が関与していた。またLIN28Bという遺伝子が薬剤耐性株で発現が上昇していた。薬剤耐性株においてmiR-200cを誘導させるかLIN28B遺伝子をノックダウンすることにより、細胞増殖が抑制されたため、LIN28BがEGFR-TKIに耐性を獲得した肺癌に対する治療標的となり得ると思われた。

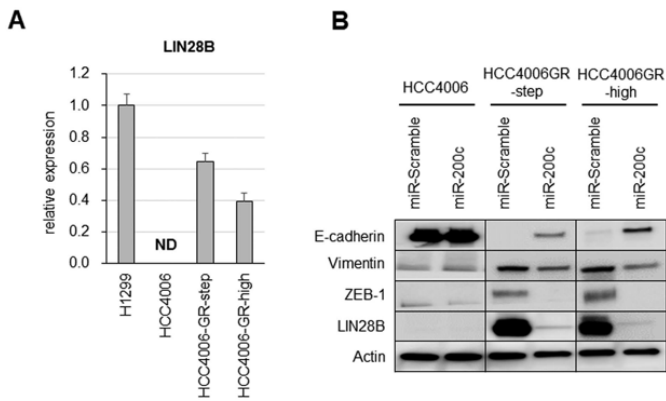
研究成果の概要(英文)：It is a challenge to overcome the acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) in lung cancers harboring EGFR activating mutations. Epithelial-mesenchymal transition (EMT), which was one of the mechanisms of the acquired resistance to EGFR-TKI, was associated with miR-200, one of microRNAs. In addition, the expression of LIN28B gene was elevated in EGFR-TKI-resistant lung cancer cell lines. Cell proliferation was inhibited by the induction of miR-200c or the knockdown of LIN28B in EGFR-TKI-resistant lung cancer cell lines. Thus, it is considered that LIN28B was a potential therapeutic target for lung cancer with the acquired resistance to EGFR-TKI.

研究分野：呼吸器外科学

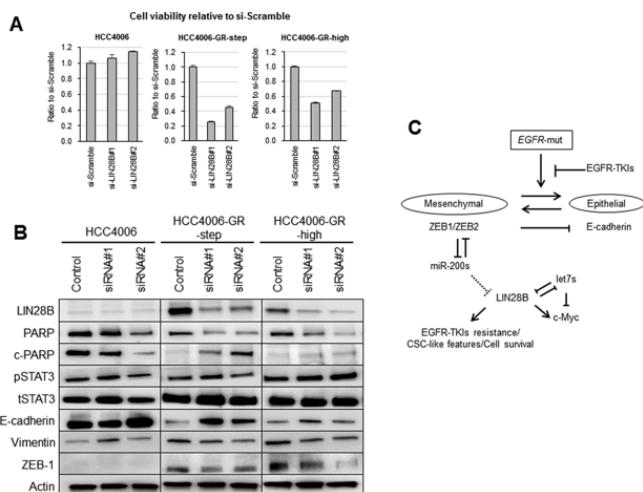
キーワード：原発性肺癌 薬剤耐性機構 マイクロRNA 上皮間葉移行



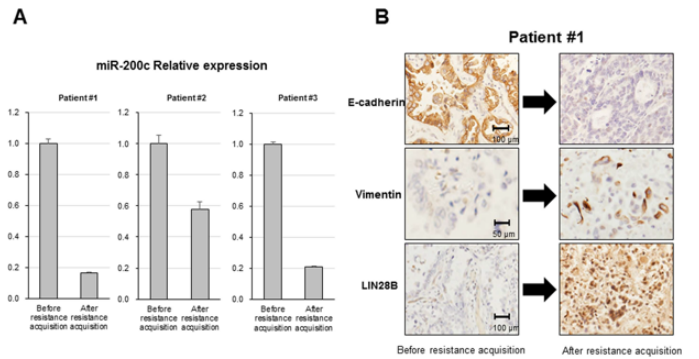
さらに網羅的解析の結果、親株と耐性株を比較すると、耐性株においては LIN28B 遺伝子の発現が上昇している事が示された。 gefitinib 耐性株で発現が抑制されている miR-200c を誘導すると、LIN28B の発現が抑制され、EMT の特性が消失した (下記図)。



また、LIN28B 遺伝子をノックダウンすることにより、 gefitinib 耐性株における細胞増殖が抑制された。一方で、 gefitinib 耐性株の親株で同様の操作を行っても細胞増殖に影響を認めなかった (下記図)。



miR-200c の発現低下と LIN28B の発現上昇は、EGFR-TKI に耐性化した肺癌組織においても認められた (下記図)。



LIN28B は EGFR-TKI に耐性を獲得した肺癌に対する治療標的となり得ると考えられた。以上のデータを踏まえ、Scientific Reports 誌に研究成果を投稿し、掲載された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Sato H, Shien K, Tomida S, Okayasu K, Suzawa K, Hashida S, Torigoe H, Watanabe M, Yamamoto H, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Miyoshi S, Toyooka S. Targeting the miR-200c/LIN28B axis in acquired EGFR-TKI resistance non-small cell lung cancer cells harboring EMT features. Sci Rep. 2017;7:40847. doi:10.1038/srep40847. (査読有り)

[学会発表] (計 1 件)

Kazuhiko Shien, Hiroki Sato, Ken Suzawa, Shuta Tomida, Shinsuke Hashida, Hiromasa Yamamoto, Junichi Soh, Hidejiro Torigoe, Kei Namba, Mototsugu Watanabe, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi, Shinichi Toyooka. Targeting miR-200c/LIN28B axis in acquired EGFR-TKI resistance non-small cell lung cancer cells harboring EMT features. World Conference on Lung Cancer 2016 (Dec 2016, Vienna, Austria)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 寛斉 (YAMAMOTO, Hiromasa)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：40467733

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし