

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11129

研究課題名(和文)腎癌におけるmicroRNA-204によるオートファジー制御の治療効果

研究課題名(英文)Therapeutic efficacy of miR-204 for renal cell carcinoma cells through control of autophagy

研究代表者

伊藤 秀明(Ito, Hideaki)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：00345620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは腎癌におけるmicroRNA-204によるオートファジー制御の治療効果を示すことはできなかった。

臨床サンプルの解析に立ち返り、miR-204の発現は癌組織において正常腎組織と比較して低下していることを示した。また、術後再発または転移までの期間は発現量と正の相関を認めた。発現量と病理学的病期に関連は認められなかったが、全生存率は発現低下例で有意に不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

miR-204の発現がオートファジー誘導に関与するとして報告に基づいて、発現が低下した腎癌細胞にmiR-204を強制発現することで腎癌の治療効果が得られることを期待して取り組んだが、培養細胞株を用いた研究では予想された結果は得られなかった。

腎癌臨床検体を用いてmiR-204の発現低下が全生存率と相関したことを示したが、この結果は手術患者の予後予測の参考となり、術後の経過観察検査のスケジュール設定や追加治療の選択に役立つ可能性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We could not show the anticancer effect by the regulation of miR-204 expression.

The clinical renal cancer samples showed significant downregulation of miR-204 expression with respect to the normal samples. The expression level related with the duration of recurrence and/or metastasis after surgery. Although the expression level had no relation with pathological stage, the low expression group showed poorer overall survival.

研究分野：医学

キーワード：腎癌 マイクロRNA オートファジー

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

細胞死に関わるオートファジーの誘導が癌治療の戦略として注目されている。一方でオートファジーは種々のストレスに対する細胞の防御反応ともなることが知られている。また、蛋白をコードしていない microRNA(miRNA)が、mRNA に干渉することで遺伝子発現を調整する働きを持つことが報告され癌治療への応用が期待されている。miRNA のうち miR-204 が腎癌細胞においてオートファジーを誘導することが報告された。

2. 研究の目的

miR-204 の発現制御によってオートファジーを誘導することにより癌抑制効果が得られると予想し、腎癌治療にどのような効果をもたらすのかを解明することが進行腎癌に対する治療の一助となると考えた。

3. 研究の方法

(1) 4種の腎癌細胞株のmiR-204の発現をウェスタンブロッティング法にて確認した。miR-204の発現が低い786-OとA498、比較的発現量の高いACHNとCaki-1にわけて前者にはmiR-204のwild-type およびmutant を強制発現させ、細胞増殖を計測した。後者にはsiRNAを用いて細胞増殖を計測した。
(2) 臨床で得られた腎癌病理組織標本を用いて miR-204 の発現解析を行い、臨床経過との関連性や予後因子としての有用性を検討した。

4. 研究成果

(1) miR-204 を強制発現させた発現低下細胞株、ノックダウンした非発現低下細胞株、それぞれ2種の細胞株を用いて細胞増殖の変化を観察したが、いずれも対照群と比較して増殖に変化が認められなかった。細胞増殖の測定方法、遺伝子導入方法などを複数の手法で試したが、残念ながら従来からの報告のような miR-204 制御の細胞増殖に対する影響は確認できなかった。細胞株を用いた当初の研究法の継続を断念して、臨床検体を用いた検討に方針変更をした。

- (2) ①臨床サンプルを用いた正常組織と腎癌組織中の miR-204 発現の違い
miR-204 の発現は癌組織において正常組織と比較して有意に低下していた (図1)。
②miR-204 の発現と pT ステージの関係
miR-204 の発現と病理学的 T 病期に相関は認めなかった。
③miR-204 の発現と手術後再発・転移までの期間の関係
miR-204 の発現と術後の再発・転移出現までの期間は相関した (図2)。
④miR-204 の発現と癌特異的生存率
miR-204 の発現と癌特異的生存率に相関は認めなかった。
⑤miR-204 の発現と全生存率
miR-204 発現の低下症例群で全生存率は有意に低下していた (図3)。

図1

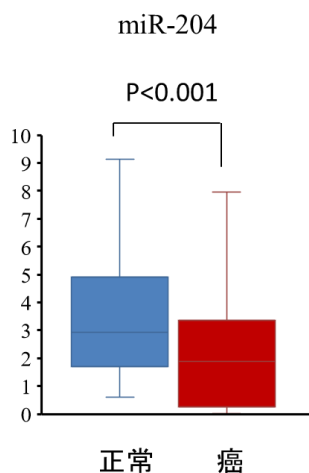


図2

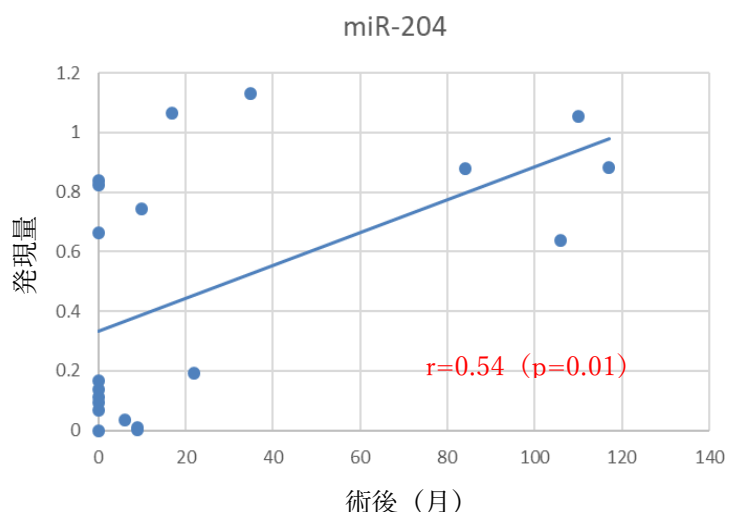
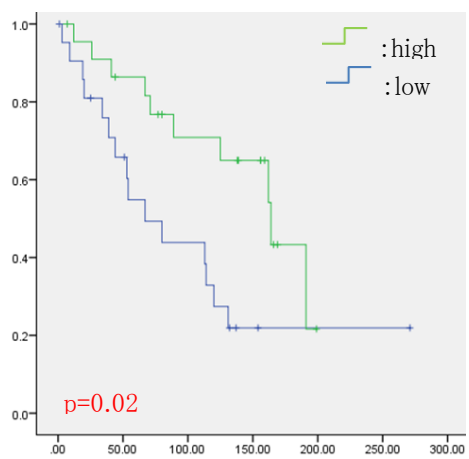


図 3



術後観察期間(月)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林久人
2. 発表標題 当院の腎癌におけるmicroRNA発現と臨床的検討
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

〔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
研究分担者	横山 修 (Yokoyama Osamu) (90242552)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	
研究分担者	多賀 峰克 (Taga Minekatsu) (00529349)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教 (13401)	
研究分担者	稲村 聡 (Inamura So) (50572434)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教 (13401)	
研究分担者	小林 久人 (Kobayashi Hisato) (10792541)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教 (13401)	