



令和 5 年 10 月 25 日

難治性胆道癌に対して抗腫瘍効果を示すマイクロ RNA の同定 ～ゲムシタビン抵抗性の胆道癌に対する新たな治療薬としての期待～

◆発表のポイント

- ・ 進行胆道癌に対する治療において、有効な治療薬が限られていることが課題となっています。
- ・ 胆道癌組織中で発現低下がみられたマイクロ RNA (microRNA: mi-R) の一つである *miR-451a* を胆道癌細胞へ導入することにより細胞の増殖が抑えられることを胆嚢癌・胆管癌細胞株やスフェロイド、オルガノイドモデル[1]を用いた実験で明らかにしました。
- ・ そのメカニズムの一端として、マクロファージ遊走阻害因子 (*MIF*) の発現抑制とそれに続くシグナル伝達経路の制御が関与することを明らかにしました。
- ・ 標準的な胆道癌治療抗癌薬「ゲムシタビン」[2]が効かない胆道癌細胞への抗腫瘍効果も確認され、完治が難しい胆道癌に対する新規治療薬候補となることが期待されます。

岡山大学病院消化器内科の小幡泰介医員（博士課程 4 年）、同・堤康一郎助教、岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）消化器・肝臓内科学の大塚基之教授らの研究グループは、*miR-451a* が化学療法で使用される抗癌剤ゲムシタビンに抵抗性をもつ胆道癌への抗腫瘍効果を示すことを、細胞株やより生体に近い 3D モデルを用いた実験で発見するとともに、そのメカニズムの一端を解明しました。

この研究成果は、2023 年 10 月 28 日に米国遺伝子細胞治療学会の公式ジャーナルである「*Molecular Therapy—Nucleic Acids*」のオンライン版で公開されます。

これまでに本研究グループは、胆嚢癌組織中で発現が低下している *miR-451a* を胆嚢癌細胞へ導入することによって細胞増殖抑制を誘導されることを発表していましたが、本研究では *miR-451a* が胆嚢癌だけでなく肝内・肝外胆管癌においても細胞増殖を抑制することと、現在化学療法の第一選択薬として用いられる「ゲムシタビン」に対し耐性をもつ胆道癌にも同様の効果を認めることを発見するとともに、*miR-451a* によるマクロファージ遊走阻害因子 (*MIF*) 遺伝子の直接的な制御がその効果に関わっていることを明らかにしました。

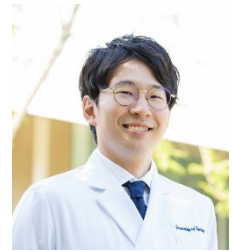
本研究成果は、完治が難しい胆道癌に対する核酸医薬を用いた新たな治療戦略の確立につながることを期待されます。



PRESS RELEASE

◆研究者からの一言

microRNA は非常に小さな分子ですが、多くの種類があり、様々な生体の反応を調整する大変興味深い RNA です。また胆道癌は、少しずつ治療の選択肢は増えてきていますが、現在でも最も治りにくい癌の一つです。今回の研究が新しい治療法につながり、胆道癌に苦しむ患者さんの助けになることを願っております。



小幡泰介 医員

胆嚢癌患者さんの血液を用いた解析からスタートした研究が、抗癌剤抵抗性の胆道癌に対する新規治療薬としての可能性へと展開できたことは大変意義深いと思っています。臨床応用に向けてハードルもありますが、できるだけ早く患者さんに届けられるよう、さらに研究を続けていきたいと思っています。



堤康一郎 助教

■発表内容

<現状>

胆道癌とは、胆嚢癌、肝内・肝外胆管癌、十二指腸乳頭部癌をまとめた総称です。アジアや南アメリカを中心に世界中で患者数は増加傾向にあり、国立がん研究センターがん情報サービスによると 2019 年にわが国では 2 万人をこえる患者が胆道癌と診断されています。手術が唯一の根治治療法ですが、胆道癌は進行するまで症状が乏しいことが多く、診断時で実に約半数の患者が手術のできないステージⅣに進行しているとされます。そのため、実際の治療の中心は抗癌剤による化学療法となりますが、有効な薬剤は「ゲムシタビン」ほか少数に限られています。したがってゲムシタビンへの耐性（抵抗性）を示す胆道癌の治療が大きな課題となっています。

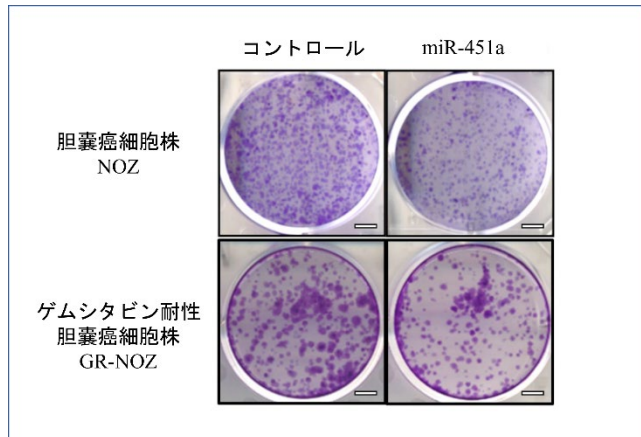
一方、マイクロ RNA（microRNA：miR）は約 22 塩基からなる非常に短い RNA であり、複数の遺伝子の転写産物を標的として直接結合することによって、それらの遺伝子発現を抑制する機能を有しています。したがって、「癌発育を促進する遺伝子」の発現を抑制する microRNA は、新しい癌治療薬の一つとして注目が集まっています。

<研究成果の内容>

我々は以前、健常人に比べて胆嚢癌患者の血液に存在する細胞外小胞[3]と呼ばれる袋状の粒子中や胆嚢癌組織中には *miR-451a* の存在量が少なく、胆嚢癌細胞に *miR-451a* を導入することによって、細胞の増殖抑制を誘導できることを発表しました。今回の研究ではさらに、肝内・肝外胆管癌やゲムシタビン耐性の胆嚢癌、胆管癌でも *miR-451a* の導入によって細胞増殖や生存の抑制を誘導できることを、細胞株やより生体に近いスフェロイドやオルガノイドモデルを用いて明らかにしました。また胆道癌に与える *miR-451a* の影響として、細胞増殖抑制だけでなく、アポトーシス[4]の誘導や上皮間葉転換[5]の抑制といった、複数の機序により抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。

PRESS RELEASE

さらにそのメカニズムの一端として、*miR-451a*によるマクロファージ遊走阻害因子（*MIF*）遺伝子の発現抑制と、それに続く PI3K/Akt シグナル経路[6]の制御が関与していることを明らかにしました。



(図1)
コントロールに比べて、*miR-451a*を導入した細胞株では細胞の集団（紫色の塊）の数が減少している。

<社会的な意義>

胆道癌はいまだ難治な癌の一つであり、有効な抗癌剤が少ないです。本研究では、*miR-451a*が胆嚢癌および肝内・肝外胆管癌を含む胆道癌、さらにはゲムシタビン耐性胆道癌に対して増殖抑制効果を誘導することを発見できたことから、いわゆる核酸医薬[7]と呼ばれる新たなモダリティによる胆道癌治療薬の開発につながる事が期待されます。

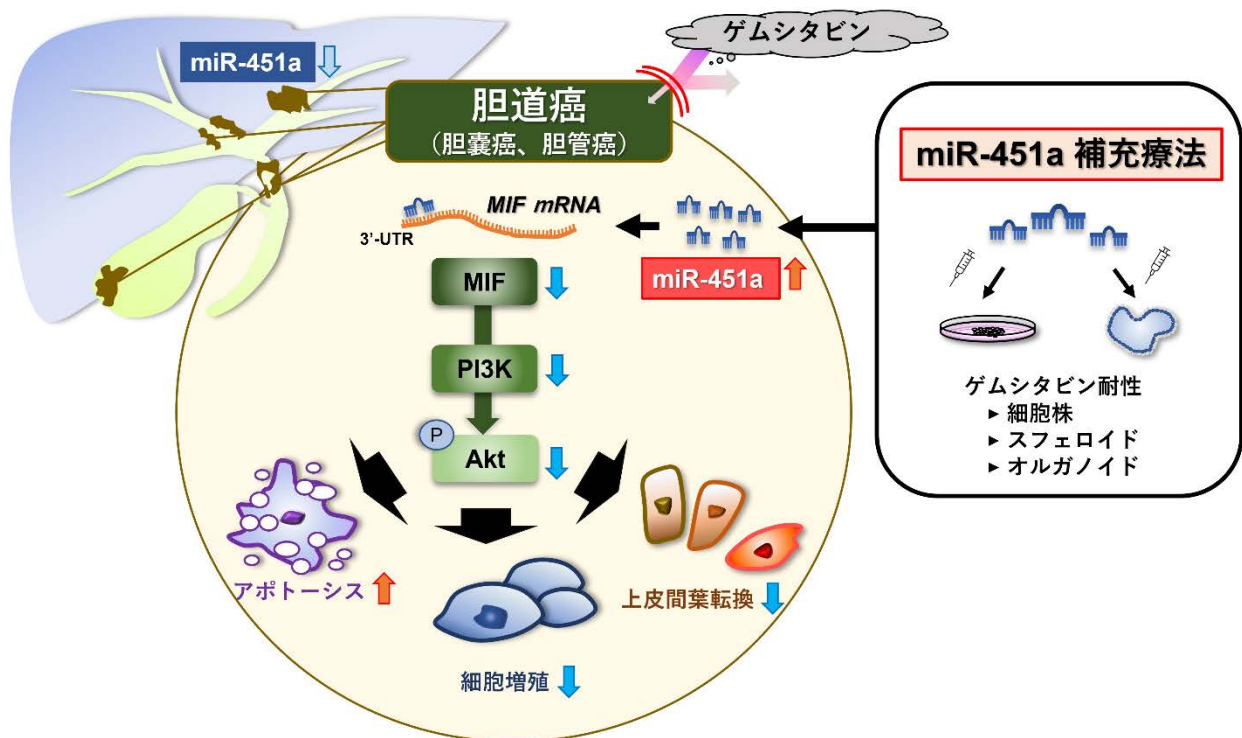


図2：胆道癌に対する *miR-451a* 導入による抗腫瘍効果のメカニズム



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : MicroRNA-451a inhibits gemcitabine-refractory biliary tract cancer progression by suppressing the MIF-mediated PI3K/AKT pathway

掲載紙 : *Molecular Therapy—Nucleic Acids*

著者 : Taisuke Obata, Koichiro Tsutsumi*, Eijiro Ueta, Takashi Oda, Tatsuya Kikuchi, Soichiro Ako, Yuki Fujii, Tatsuhiro Yamazaki, Daisuke Uchida, Kazuyuki Matsumoto, Shigeru Horiguchi, Hironari Kato, Hiroyuki Okada, Motoyuki Otsuka* * : 責任著者

DOI : 10.1016/j.omtn.2023.102054

URL : [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531\(23\)00272-X](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531(23)00272-X)

■研究資金

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金（基盤研究 C・21K07962、研究代表者：加藤博也、基盤研究 C・22K08032、研究代表者：堤康一郎）およびの令和 2 年度岡山健康づくり財団がんに関する研究助成金の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

[1] スフェロイド、オルガノイドモデル

ともに 3 次元培養法である。スフェロイドは非接着条件下に癌細胞同士が凝集して形成されたものである一方、オルガノイドは細胞外基質という物質の中で培養した生体に近いモデルとされる。

[2] ゲムシタビン

DNA 合成阻害薬という分類に属する医薬品のひとつで、抗癌剤である。

[3] 細胞外小胞

様々な種類の細胞から細胞外に分泌される膜で包まれた粒子で、直径 50-150nm 前後のものはエクソソームとも呼ばれる。粒子の中には RNA やタンパク質等の物質が含まれており、癌細胞に由来する粒子の解析による癌診断への応用が進むとともに、粒子を他の細胞に受け渡すことによる細胞どうしの情報交換としての役割の解明も進められている。

[4] アポトーシス

細胞自体にプログラムされている、生理的な細胞死のことである。

[5] 上皮間葉転換

上皮細胞が間葉細胞様に形質を変化させることにより、浸潤や転移を可能にするだけでなく、がん幹細胞発生を促し薬剤耐性化にも関連するとされる。

[6] PI3K/Akt 経路

細胞内シグナル伝達経路の一つで、成長・増殖・糖代謝・血管新生・抗アポトーシス作用などさまざまな作用が報告されている。

[7] 核酸医薬

DNA や RNA を構成するヌクレオチドからなり、化学合成により製造される医薬品を指す。



＜お問い合わせ＞

岡山大学病院 消化器内科

助教 堤 康一郎

(電話番号) 086-235-7219

(FAX) 086-225-5991



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。