



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 1 月 30 日

岡 山 大 学

難治性の胆のうがんに対する第四の薬物治療「核酸医薬治療」を発見！ ～抗腫瘍効果を示すマイクロ RNA “miR-34a-5p” を、 ミニ臓器を用いた新規胆のうがんモデルから同定～

◆発表のポイント

- ・ 進行胆のうがんは予後不良な疾患であり、有効な治療法が限られていることが課題となっています。
- ・ 新規のマウス由来胆のうオルガノイドモデル[1]を用いた解析によって、正常胆のうのオルガノイドに比べて胆のうがんオルガノイドで発現が少ないマイクロ RNA (microRNA) [2]として、*miR-34a-5p* を同定し、ヒト胆のうがん組織においても同様に発現が少ないことを確認しました。
- ・ ヒト胆のうがん細胞株および胆のうがんゼノグラフトモデル[3]を用いた実験により、*miR-34a-5p* を強制的に過剰発現すると細胞周期[4]停止による抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。
- ・ 胆のうがんに対する *miR-34a-5p* の補充療法は、完治が難しい胆のうがんに対する有力な新規治療となることが期待されます。

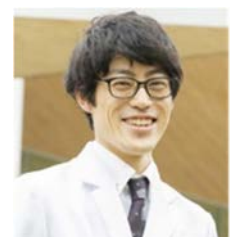
岡山大学病院消化器内科の織田崇志医員(本学大学院医歯薬学総合研究科博士課程4年在学中)、同・堤康一郎助教、岡山大学学術研究院医歯薬学域(医)消化器・肝臓内科学の大塚基之教授らの研究グループは、新規のマウス由来胆のうオルガノイドモデルを用いた網羅的な解析によって、胆のうがんオルガノイドで低発現であった *miR-34a-5p* を同定し、さらにヒト由来の胆のうがん細胞株や胆のうがんゼノグラフトモデルを用いた実験により、胆のうがんに対して *miR-34a-5p* を過剰発現させることで抗腫瘍効果を示すこと、またその機序の一つとして細胞周期の抑制が関与することを明らかにしました。

この研究成果は、2024年2月8日0時(アメリカ東部時間)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 Oncology*」のオンライン版で公開されます。

予後不良な胆のうがんに対する核酸医薬[5]治療は、世界的な標準治療である化学療法や免疫療法、分子標的療法に加わる新たな治療となる可能性を有しており、本研究はその進歩に貢献するものと考えられます。

◆研究者からの一言

胆のうがんに対する化学療法は少しずつ治療選択肢が増えてきていますが、現在でも治療選択肢の少ないがんの一つです。胆のうオルガノイドモデルを用いて見つけた *miR-34a-5p* が、胆のうがん細胞株および胆のうがんゼノグラフトモデルにおいて抗腫瘍効果をもたらすことを明らかにしました。本研究が新しい治療法につながり、胆のうがんに苦しむ患者さんの助けになることを願っています。



織田崇志 医員



PRESS RELEASE

生体を模倣する胆のうオルガノイドへ遺伝子変異導入を行った新しいモデルを利用することによって、胆のうがんの増殖や進行に重要なマイクロRNAの一つが同定されたものと考えています。難治な胆のうがんに対する新たな治療戦略の一つとして、今後臨床応用へと展開できるよう改良を続けていきたいと思っております。



堤康一郎 助教

■発表内容

<現状>

胆のうがんは、日本を含めたアジアや南米を中心に世界中で増加傾向にある疾患で、国立がん研究センターがん情報サービスによるとわが国で1年間に約8,200人が胆のうがんとして診断されています。手術が唯一の根治療法ですが、進行するまで症状が乏しいことが多く、手術不能な段階で発見されると5年生存率10%以下と極めて予後不良な疾患です。

胆のうがんの薬物療法としては、2022年から世界的な標準治療としてゲムシタビン、シスプラチンに免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブを加えた3剤併用療法が第一選択薬となりましたが、2次治療以降の治療薬は限られており、また胆のうがんに対する創薬可能な遺伝子異常や分子標的薬も限られているのが現状です。したがって、新たなアプローチによる治療法開発が望まれています。

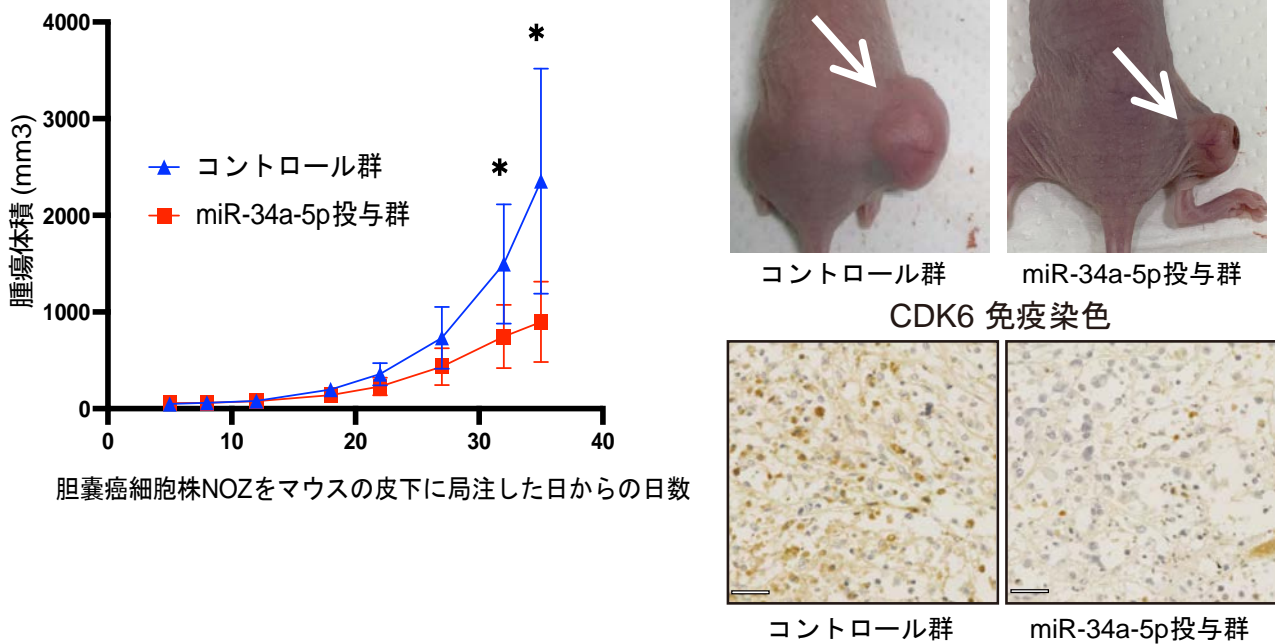
<研究成果の内容>

我々は、マウス正常胆のうオルガノイドと胆のうがんオルガノイドのmicroRNA発現プロファイルと比較し、胆のうがんオルガノイドで発現低下の大きかった*miR-34a-5p*に着目しました。

まずヒト胆のうがん細胞株の実験において、*miR-34a-5p*の過剰発現により有意に細胞増殖が抑制されました。また細胞周期アッセイによって、*miR-34a-5p*の過剰発現はG1期の細胞周期停止をもたらすことが示され、細胞増殖抑制を生じた一因であることが分かりました。その機序として、レポーターアッセイ[6]やRNA-seq解析[7]から、*miR-34a-5p*によるサイクリン依存性キナーゼ6(CDK6)をはじめとした細胞周期に関わる経路の抑制が関与していることを明らかにしました。

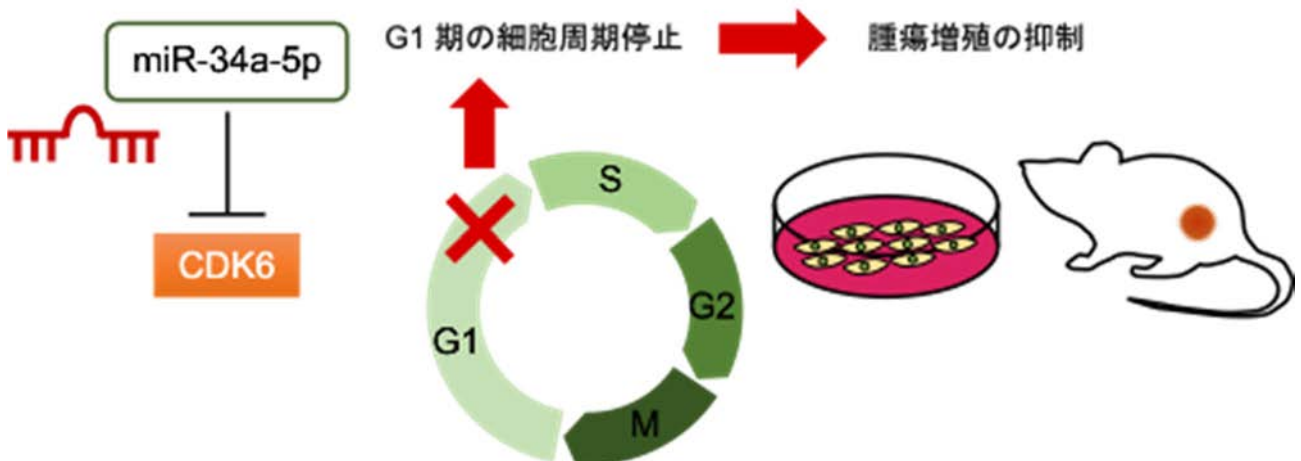
さらにマウスの皮下腫瘍モデルにおいて、*miR-34a-5p*を腫瘍周囲に投与すると、腫瘍増殖が抑制され、摘出した皮下腫瘍内のCDK6発現は有意に低下していることを確認しました。(図1)

以上、本研究によって、正常胆のうと胆のうがんオルガノイドモデルのmicroRNAプロファイルの比較から胆のうがん低発現であった*miR-34a-5p*を同定し、細胞および動物実験から、その過剰発現によって細胞周期停止による抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。



(図 1)

胆のうがん細胞株 NOZ をヌードマウスの皮下に局注し、腫瘍形成を確認後、*miR-34a-5p* の局所投与を行った。コントロール群 (*NC mimic*) に比べて、*miR-34a-5p* を投与した群 (*miR-34a-5p mimic*) では、腫瘍増殖が抑制された。また、摘出した皮下腫瘍において CDK6 の免疫染色を行うと、CDK6 の発現が有意に低下していることが確認された。



(図 2)

胆のうがんに対する *miR-34a-5p* 導入による抗腫瘍効果のメカニズム



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

ゲムシタビンに依存している胆のうがんの治療開発は喫緊の課題の一つですが、これまで胆のうがんの進展に関与する重要な microRNA の探索・同定に関する報告はありませんでした。本研究では、胆のうオルガノイドによる新規胆のうがんモデルを活用して、胆のうがんの増殖への強い関与が示唆される *miR-34a-5p* を新たな治療標的として同定しました。さらに *miR-34a-5p* の局所投与による腫瘍制御の獲得から、局所治療としての臨床応用への展開も期待されます。予後不良な胆のうがんに対する核酸医薬治療は、標準的な化学療法や免疫療法、分子標的療法に加わる可能性を有しており、本研究はその進歩に貢献するものと考えます。

■論文情報

論文名：MicroRNA-34a-5p - a pivotal therapeutic target in gallbladder cancer

掲載紙：*Molecular Therapy Oncology*

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

DOI：10.1016/j.omton.2024.200765

URL：[https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncology/fulltext/S2950-3299\(24\)00007-9](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncology/fulltext/S2950-3299(24)00007-9).

■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、基盤研究 B・22H02828、研究代表者：大塚基之）および令和 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] オルガノイド

組織の特性を保ちながら生体外で増殖する三次元構造体。もとなる臓器のミニチュア版として「ミニ臓器」とも呼ばれている。がん細胞から作り出されたオルガノイドはがんオルガノイドと呼ばれ、がん研究への応用に用いられている。

[2] マイクロ RNA (microRNA)

21-25 塩基の 1 本鎖 RNA で複数のメッセンジャー RNA（遺伝子）に結合してその翻訳を負に調節している。

[3] ゼノグラフトモデル

ヒト由来のがん細胞を免疫不全マウスに移植し、生体内でのがん細胞の動態を再現するモデルのこと。



PRESS RELEASE

[4] 細胞周期

細胞が分裂する際の一連の事象が発生する周期のことを「細胞周期」といい、G0 期、G1 期、S 期、G2 期、M 期に分類される。

[5] 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。

[6] レポーターアッセイ

遺伝子発現を検出する手法の一つ。本研究ではルシフェラーゼという発光タンパク質遺伝子の発現を検出している。

[7] RNA-seq (RNA シークエンシング)

次世代シーケンサーを駆使したトランスクリプトーム解析を実施するための実験手法。マイクロアレイなどの他の手法と比較してダイナミックレンジに優れ、低発現遺伝子の検出、新規遺伝子およびアイソフォームの探索が可能である。

<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
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

