

癌細胞は、正常細胞や良性細胞へ変換できる

単一のマイクロ RNA の導入により

～ 抗癌治療や再生医療としての応用に期待 ～

概要

鳥取大学の研究グループ（代表：鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学分野 三浦典正 准教授）は、自身がクローニングした RNA 遺伝子の機能解析に従事している際、この遺伝子に関連して発現変動する単一のマイクロ RNA を悪性度の高い未分化癌に導入すると、容易に悪性度を喪失させることができ、正常幹細胞へ形質転換できることを発見しました。同研究グループは、2012 年に、肝癌において未分化型や高分化型細胞株を用いて、*in vivo*（免疫不全マウスを用いた動物実験）において、いずれも悪性形質を失わせ、成熟型奇形腫、正常肝組織、腫瘍非形成の 3 種のパターンに誘導することに成功しています。また他の未分化型癌においても可能であり、本分子が有用であることが明らかになりました。現在動物実験の段階にありますが、今後臨床試験を行い、このたった 1 つの RNA 分子からなる製剤開発により、癌に対する有効な医薬品に応用できると期待されます。

本成果は、国際的科学誌である「*Scientific Reports* 誌」のオンライン版で平成 26 年 1 月 24 日に公開されます。なお、本研究は、文部科学省科学研究費（萌芽研究基金）、独立行政法人 科学技術振興機構（JST）A Step シーズ顕在化、武田科学振興財団研究、高松宮妃癌研究基金の助成研究として行われました。

背景

研究グループ代表は、自身のクローニングした遺伝子が RNA 遺伝子であり、癌の第一抗原と目されてきたヒトテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子（hTERT）と関連して、特に未分化なヒト癌細胞において、その発現を制御させる性質をもつ特異な遺伝子として、発がんや癌の悪性度に関わる遺伝子として機能解析をしてきました（2009 年 BMC Mol. Biol. に発表）。また、未分化型悪性黒色腫でも当該 RNA 遺伝子が増殖抑制できることを、製剤候補としてハイドロゲルやアテロコラーゲンを用いて確認してきました（2013 年 Nucleic Acid Therapeutics に発表）。この度、この RNA 遺伝子を shRNA 法という遺伝子発現を抑制する手法により 10 種程度のヒトマイクロ RNA が発現変動することを突き止め、その 1 つ 1 つを癌細胞の中へ導入することで、最も癌を制御できる有効なものを検討しました。その結果 miR-520d が驚くべき現象を誘導しました。

2012 年 2 月に、山中教授らが当初 iPS 作製に使用した 293FT 細胞、または未分化な肝癌細胞、膵癌細胞、脳腫瘍、悪性黒色腫細胞で、球状の幹細胞または癌幹細胞様の細胞へ容易に変化させ、その細胞は P53 という癌抑制遺伝子を高発現していることを見出しています。それまでは、マイクロ RNA のがんや再生医療の報告として、miR-302 family, miR-369, 200c に関して多数種の併用でプログラミングの試みがなされていますが、たった一つでこのような効果をもたらす報告はありませんでした。

内容

本研究では、まず未分化な肝癌細胞が miR-520d により、12 時間程度で P53, Nanog, Oct4 陽性の細胞へ変化し、miR-520d 導入細胞がマウスでその癌とは全く異なる組織（奇形腫や正常肝臓組織）を形成したり、腫瘍を全く形成しなかったりすることがわかりました。高分化型癌でも 1 ヶ月程度で同様の細胞へ変化します。このことは、悪性度の高い低分化なものほど容易に良性形質になりやすいことを意味します。この結果から、メカニズム解析と同時に、治療的効果の検討を行っており、脱メチル化による脱分化誘導がその原因の 1 つであることも証明しました。

他の癌でも派生元の細胞の性質をより強く持つ全く異なる細胞へ形質転換できることから、多くの未分化な癌細胞で有用な分子であることがわかりました。

たった一つの生体分子が、このように劇的に癌細胞の状態を変えてしまう事実を受けて、この領域の研究及び現在未完成の製剤開発が推し進められることで実現できることが期待されます。

効果

医療の現場では、癌細胞は集学的に研究や治療が試みられており、癌幹細胞の根絶が困難なため再発が、担癌患者の心身を蝕みます。この小さな RNA 分子（20mer）のメリットは、癌幹細胞への感受性が高いことで、他に治療法のない末期的な担癌状態に奏効すること、また抗がん薬で有効でなかった癌細胞に癌治療のアジュバント療法として奏効する可能性が極めて高いことです。この RNA からなる癌細胞へ送達できる製剤との併用により、従来にはない作用機序の医薬品としての応用が期待できます。また癌に対する核酸医薬の中心的な役割を果たすことが期待できます。また P53 の発現を誘導することから、

再生医療でも iPS 細胞の品質管理などに応用できる可能性があります。

■課題

1. まだ製剤化（薬）の満足いく技術が世界にないこと。
2. ヒトへの応用は製剤化がなされてからであること。
3. すべての癌（未分化癌を含む）では検討していないこと。

【掲載論文】

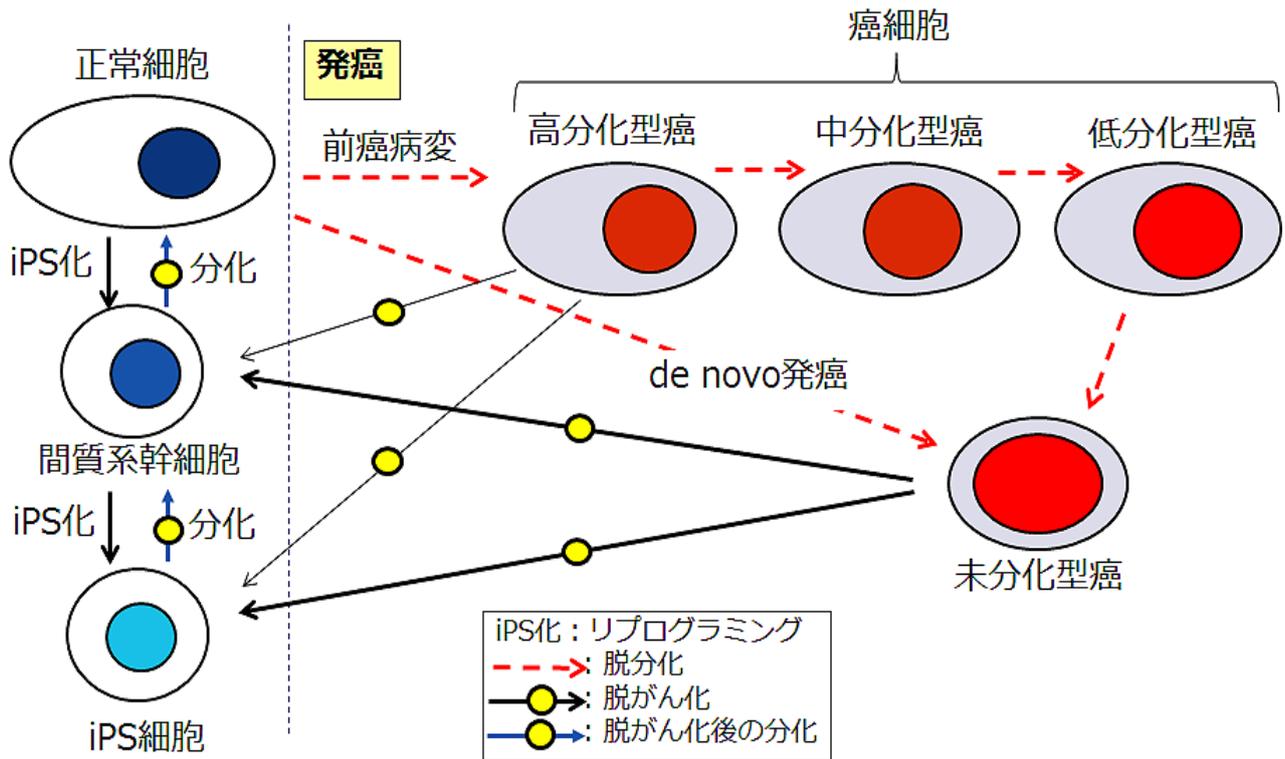
題名：“Hsa-miR-520d induces hepatoma cells to form normal liver tissues via a stemness-mediated process”（ヒトマイクロRNA (miR-520d) は幹性誘導により肝癌細胞を正常な肝組織に誘導する。）

著者：Satoshi Tsuno, Xinhui Wang, Kohei Shomori, Junichi Hasegawa, Norimasa Miura

雑誌名：Scientific Reports（出版社：Nature Publishing Group）

【参考図】

今回の技術を ● で示す。



高分化な正常細胞から、高分化な癌細胞、中分化な癌細胞、低分化な癌細胞、未分化な癌細胞が発生する。分化度の異なる癌細胞が混在することが多い。この中には癌幹細胞が含まれている。今回の技術は、「特に癌幹細胞比率の高い未分化型癌細胞から、正常幹細胞を誘導でき、その後、生体環境に適応して分化も進む」、ということを示している。
