



## 再発卵巣明細胞がんにおける X 染色体長腕 27.3 領域マイクロ RNA クラスターの発現意義、およびその薬剤抵抗性への関与

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の吉田康将 特任助教、横井暁 助教、梶山広明 教授らの研究グループは、卵巣がんの悪性化に関わるマイクロ RNA<sup>\*1</sup> の研究を進めてきました。今回、卵巣明細胞がん<sup>\*2</sup>において、X 染色体長腕 27.3 領域<sup>\*3</sup>に存在する複数のマイクロ RNA が、再発や抗がん剤抵抗性に関与していることを明らかにしました。

マイクロ RNA とは、複数の遺伝子発現を制御する小分子であり、がんの進展に深く関与しています。そのマイクロ RNA の遺伝子は、ゲノム上に均一に存在するのではなく、特定の領域に密集して存在していることが知られており、マイクロ RNA クラスター<sup>\*4</sup>と呼ばれています。ひとつのマイクロ RNA の発現変動だけでも、細胞の性質を変えるのに十分な効果があることが知られていますので、複数のマイクロ RNA が同時に発現変動するマイクロ RNA クラスターは、細胞の性質に非常に強い影響を与えている可能性があります。

本研究では、次世代シーケンサー<sup>\*5</sup>を用いて、明細胞がんの組織に含まれるすべてのマイクロ RNA の発現を解析しました。その結果、初発がんとは再発がんとは、明らかに異なるマイクロ RNA 発現パターンを示しました。特に、再発がんでは、X 染色体長腕 27.3 番領域にあるマイクロ RNA クラスターに属している 4 つのマイクロ RNA (miR-508-3p, miR-509-3p, miR-509-3-5p, miR-514a-3p) が著明に低下していることが明らかになりました。また、進行期の明細胞がんに対して、卵巣病変と大網<sup>\*6</sup>転移病変のマイクロ RNA 発現パターンを比較すると、大網転移病変においてもこれらの 4 つマイクロ RNA は、著明に発現低下していることが明らかとなりました。さらに、miR-509-3p と miR-509-3-5p を強制発現させることにより、シスプラチン<sup>\*7</sup>への感受性が増大し、明細胞がんの細胞死が誘導されることを見出しました。そして、それらのマイクロ RNA は、YAP1<sup>\*8</sup>という遺伝子発現を制御することにより、シスプラチンへの耐性に関与することが示唆されました。

本研究は、国際学術誌出版社であるシュプリンガー・ネイチャー社の「Oncogene」に掲載されました (2020 年 1 年 8 月付け)。

## ポイント

- 臨床的に、再発がんは以前に効果のあった抗がん剤に抵抗性を示すことが知られています。
- 本研究グループは、進行・再発明細胞がんにおいて、重要な遺伝子発現調節因子であるマイクロ RNA の発現が大きく変化していることを明らかにしました。
- これらのマイクロ RNA は、抗がん剤耐性に関わることも確認され、新たな治療標的となる可能性があります。

## 1. 背景

卵巣がんは、早期発見が困難であり、治療を繰り返すたびに抗がん剤耐性を獲得するため、依然として予後不良な疾患です。また、卵巣がんは、漿液性がん、明細胞がん、類内膜がん、粘液性がん等、様々な組織型が知られており、各組織型で特徴は大きく異なっています。全世界的にみて、漿液性がんの頻度が最も高いため、広く研究が進められていますが、日本人で2番目に多い明細胞がんについては、あまり研究が進められていません。明細胞がんは、抗がん剤耐性が高いという特徴をもっているため、その抗がん剤耐性を克服することが求められています。

マイクロ RNA は、様々ながん種において、がんの悪性化に関わる重要ということが知られています。本研究グループは、これまでも卵巣がんのマイクロ RNA に関わる研究を進めてきました。

## 2. 研究成果

本研究グループは、初発の卵巣明細胞がん検体 20 例（いずれもステージ I 期）と、再発の卵巣明細胞がん検体 5 例を用いて、マイクロ RNA シーケンス解析を施行しました。その結果、初発がんと再発がんでは異なるマイクロ RNA 発現パターンを示されました。そして、再発がんの 5 例中 4 例で、X 染色体長腕 27.3 番領域にあるマイクロ RNA クラスターに属している 4 つのマイクロ RNA (miR-508-3p、miR-509-3p、miR-509-3-5p、miR-514a-3p) が著明に低下していることを発見しました。さらに、進行期の明細胞がんにおいて、卵巣病変と大網転移病変のマイクロ RNA の発現パターンの解析を行ったところ、大網転移病変においてもそれらの 4 つのマイクロ RNA の発現が低下していることが明らかになりました。従って、それらのマイクロ RNA は、転移や再発といった明細胞がんの悪性化に関与していることが示唆されました。

また、それらのマイクロ RNA の機能を明らかにするために、明細胞がんの細胞株を用いた実験を行いました。その結果、miR-509-3p および miR-509-3-5p を強制発現させると、がん細胞のシスプラチン感受性が増強され、細胞死が誘導されることがわかりました。さらに、次世代シーケンサー解析を通して、これらのマイクロ RNA の強制発現により YAP1 遺伝子の発現が低下することを明らかにしました。次に、YAP1 の発現を低下させたり、その阻害剤を用いたりすることによってもシスプラチン感受性は増強されました。さらに、YAP1 の発現は、前述の再発明細胞がん検体においては発現上昇していることも明らかになりました。従って、明細胞がんにおいて、miR-509-3p と miR-509-3-5p は、YAP1 を介した抗がん剤耐性に関わることを示唆されました。

### 3. 今後の展開

本研究を通して同定したマイクロ RNA の機能や、そのターゲット遺伝子の機能をさらに追及することにより新たな卵巣がんの治療法の開発につながることを期待されます。また、「なぜ再発がんでは、X 染色体長腕 27.3 領域クラスターの発現が低下するのか？」という原因を探ることにより、再発をきたすメカニズムの解明につながり、再発抑制に関する研究に発展することが期待されます。

### 4. 用語説明

#### ※1 マイクロ RNA

22 塩基からなる短い RNA 分子であり、ヒトにおいては約 2600 種類ほど知られている。いわゆる“がん抑制遺伝子”の発現を抑制することにより、がんの進展を促進したり、“がん遺伝子”の発現を抑制することにより、発がんを抑制したりする機能が報告されている。

#### ※2 明細胞がん

卵巣がんの一種であり、日本では漿液性がんについて二番目に多い卵巣がんである。漿液性がんと比較すると、抗がん剤耐性が強いと考えられている。

#### ※3 X 染色体長腕 27.3 領域

ヒトの細胞は、46 本の染色体（1 番から 22 番の染色体を 2 本ずつに加え、男性は X 染色体と Y 染色体、女性は 2 本の X 染色体）を持っています。各染色体は、長腕と短腕に分けられ、住所のように領域ごとに数字が割り振られています。

#### ※4 マイクロ RNA クラスター

DNA 上の特定の領域に密集して存在するマイクロ RNA の総称。同じマイクロ RNA クラスターに属するマイクロ RNA は、お互いに同じような発現パターンを示し、協調して機能することが知られている。X 染色体長腕 27.3 領域には、22 個のマイクロ RNA が存在している。

#### ※5 次世代シーケンサー

DNA を網羅的に短時間で解析することのできる解析機器。RNA を DNA に変換することにより、RNA の解析も行うことができる。

#### ※6 大網

胃の下部から垂れ下がっている脂肪に富んだ膜状の組織。卵巣がんが転移しやすい部位の一つである。

#### ※7 シスプラチン

様々ながんに対して使用されている抗がん剤。がん細胞の DNA と結合することにより、DNA 合成とそれに引き続くがん細胞の分裂を阻害する。

#### ※8 YAP1

細胞増殖や細胞死の抑制に関わる遺伝子であり、がん遺伝子と考えられている。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Oncogene

論文タイトル : Expression of the chrXq27.3 miRNA cluster in recurrent ovarian clear cell carcinoma and its impact on cisplatin resistance.

著者 : Kosuke Yoshida<sup>1,2,3</sup>, Akira Yokoi<sup>1,2</sup>, Mai Sugiyama<sup>4</sup>, Shingo Oda<sup>3</sup>, Kazuhisa Kitami<sup>1</sup>, Satoshi Tamauchi<sup>1</sup>, Yoshiki Ikeda<sup>1</sup>, Nobuhisa Yoshikawa<sup>1</sup>, Kimihiro Nishino<sup>1</sup>, Kaoru Niimi<sup>1</sup>, Shiro Suzuki<sup>1</sup>, Fumitaka Kikkawa<sup>1</sup>, Tsuyoshi Yokoi<sup>3</sup>, Hiroaki Kajiyama<sup>1</sup>

所属 : 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2 Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

3 Department of Drug Safety Sciences, Division of Clinical Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

4 Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

DOI : 10.1038/s41388-020-01595-3

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/onco\\_210112en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/onco_210112en.pdf)