

核酸医薬開発を目指した創薬研究

- 【背景】
- ・microRNA (miRNA、miR) は、21-25塩基対のsmall non-coding RNAである
 - ・標的となるmRNAに結合することで、そのタンパク質の発現を抑制する「RNA干渉」により、生体機能を調節している (図1)
 - ・microRNAは、2-7塩基のシード配列が標的mRNAに相補的に結合することから、1種類のmicroRNAが複数のタンパク質の発現を抑制できる
 - ・microRNAの発現の異常が、がんなどの疾患に関わっている
 - ・正常組織に比べ、がんで発現が低下しているmicroRNAは、がん抑制的に働くことが考えられる
 - ・特定の臓器に発現が局在しているmicroRNAが存在する

- 【疑問】
- ・microRNAのがん抑制的に働くメカニズム
 - ・がん抑制的に働くmicroRNAの補充療法は、がん治療戦略として有効であるのか

- 【目的】
- ・筋肉に発現が局在するmicroRNAに焦点を当て、治療法が乏しい難治性の小児希少腫瘍である横紋筋肉腫を対象として治療戦略の有効性を明らかにする

- 【方法】
- ・横紋筋肉腫細胞株を用いて、筋特異的に発現しているmiR-1もしくはmiR-133bを細胞内に導入して、表現系を検証する
 - ・マウスモデルを用いて、miR-1、miR-133bの生体内での治療効果を検証する

- 【これまでに分かったこと】
- ・筋特異的に発現しているmiR-1、miR-133bは、横紋筋肉腫細胞株において正常筋組織と比較して発現量が低下していた
 - ・これらのmiRを横紋筋肉腫細胞株に導入すると生細胞数が減少したことから、細胞増殖抑制効果がある
 - ・これらのmiRは、がん特異的なエネルギー代謝「Warburg効果 (図2)」を促進するPTBP1を共通して標的とする
 - ・これらのmiRは、Warburg効果を抑制することで、細胞増殖抑制効果が発揮された
 - ・マウス皮下に細胞株を移植したモデルにおいて、これらのmiRの局所投与は、PTBP1の発現抑制を介して腫瘍サイズの増大を抑制した (図3)

- 【今後の展望】
- ・実際の症例に近い大腿筋に移植したマウスモデルでの検証
 - ・PTBP1以外の標的遺伝子の検証

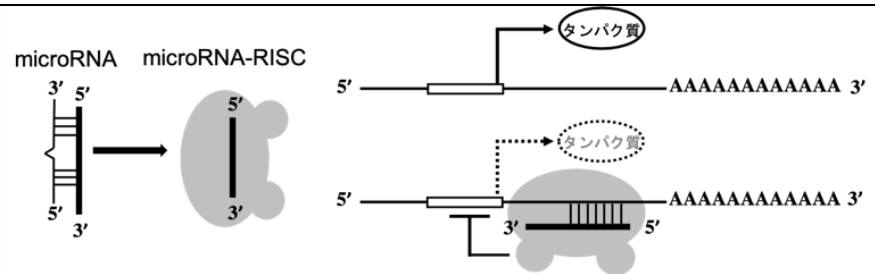


図1. microRNAによるRNA干渉の模式図

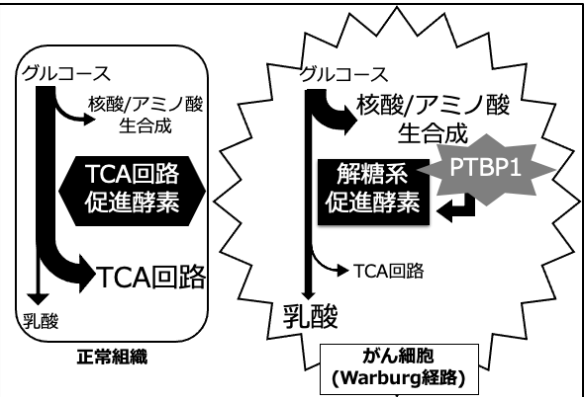


図2. 正常筋組織とがん細胞のエネルギー代謝機構の違い

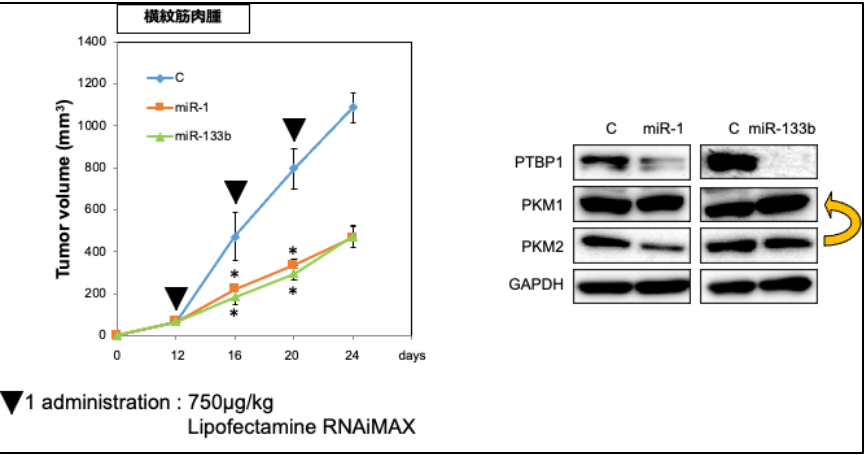


図3. 横紋筋肉腫皮下移植マウスモデルにおける治療効果