



## がん抑制型マイクロRNAによる乳がん抑制の新規メカニズムの解明 ～乳がんの新たな治療法開発に期待～

千葉大学大学院医学研究院、災害治療学研究所の橋本直子助教、田中知明教授らの研究グループは、**マイクロRNA (miRNA, miR) <sup>注1)</sup> -874 が、メバロン酸経路 <sup>注2)</sup> の抑制を介して乳がん細胞の増殖を抑制するメカニズムを明らかにしました。**乳がんにおける miR-874 と細胞内代謝の関わり解析が進むことで、乳がんに対する新たな治療法の開発が期待できます。本研究成果は、2022年11月2日、英国科学誌「Scientific Reports」に掲載されました。

### ■ 研究の背景と経緯

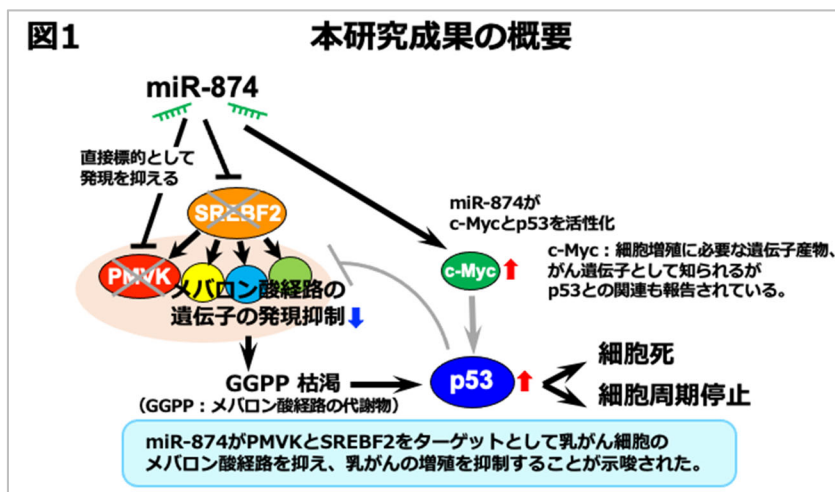
近年、手術療法のほか、内分泌療法、化学療法、放射線療法、分子標的治療薬の開発など治療法の進歩により、乳がんの予後は改善しています。しかし、乳がんの罹患率や死亡者数は年々増加傾向にあり、新たな治療法の開発が課題となっています。がん細胞ではメバロン酸経路の亢進など代謝の変化が生じていることが報告されています。マイクロRNA-874 (miR-874) は、これまでに様々ながん種において、がんの抑制に作用することが知られていましたが、細胞内代謝との関連については分かっていませんでした。そこで、乳がんの細胞株を用いて、miR-874 のがん抑制機能におけるメバロン酸経路の関わりについて検討しました。

本研究では、RNA シーケンスや個々の細胞の遺伝子発現 (量) を評価する一細胞解析 (シングルセル解析) <sup>注3)</sup> という最新の技術を使って、以下の点を明らかにしました。

### ■ 研究の内容

本研究において、コレステロール代謝のマスターレギュレーター <sup>注4)</sup> である転写因子 Sterol regulatory element binding transcription factor 2 (SREBF2) とメバロン酸経路の遺伝子 Phosphomevalonate kinase (PMVK) を、miR-874 の新たな標的遺伝子として同定しました (図1)。

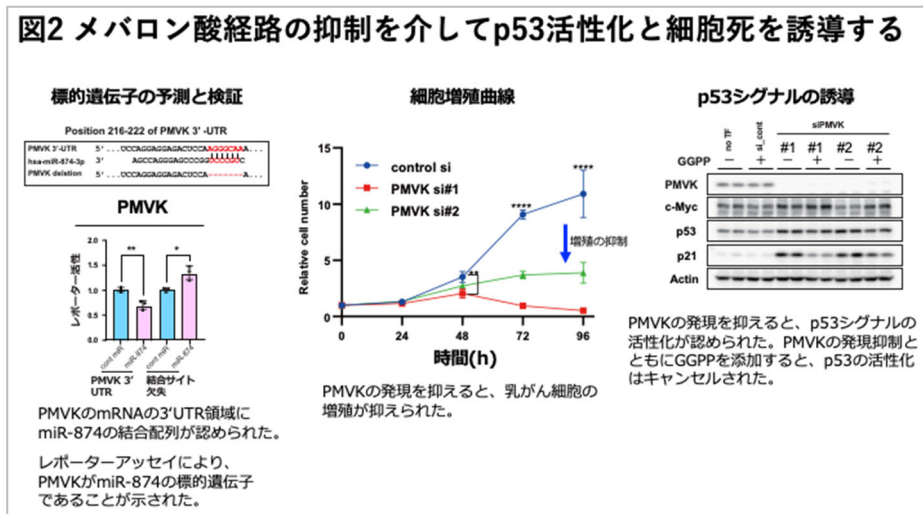
乳がん細胞株 (MCF-7) への miR-874 の導入は、PMVK を含む複数のメバロン酸経路の遺伝子群の発現抑制を介して、乳がん細胞の増殖を抑制することを明らかにしました (図2)。さらに、PMVK をノックダウンすると、がん抑制遺伝子 p53 <sup>注5)</sup> の活性化を伴う増殖抑制が生じることを示しました。



### ■ 今後の展開

乳がん細胞株や乳がん症例データベースを用いた解析により、miR-874 がメバロン酸経路を介して、がん

を抑制する作用があることが示されました。今後は miR-874 を用いた治療への応用、核酸医薬品<sup>注6)</sup>の開発を目指し、動物モデルを用いた治療有効性や安全性について検討していく予定です。



### ■用語解説

**注1) マイクロRNA**：19-25塩基程度のノンコーディング（タンパク質をコードしない）RNAであり、標的遺伝子のmRNA（メッセンジャーRNA）に結合して翻訳を抑制したり、分解したりすることで、遺伝子発現を抑制する機能を持つ。

**注2) メバロン酸経路**：コレステロール合成の主要な経路。細胞骨格やシグナル伝達にも関わる。

**注3) 一細胞解析（シングルセル解析）**：個々の細胞の遺伝子発現を網羅的に評価する手法。肝細胞など種類の細胞にも多様性があるため、新しい細胞の特性や機能を評価できる。

**注4) マスターレギュレーター**：細胞の分化などに関連する調節経路における最上位にある遺伝子。

**注5) p53**：約半数のがん患者において変異が認められるがん抑制遺伝子、ゲノムの守護神とも呼ばれる。

**注6) 核酸医薬品**：遺伝情報を司る核酸（DNAやRNA）の骨格を利用して作られた医薬品のこと。

### ■研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて遂行されました。

- ・日本学術振興会・科学研究費補助金基盤研究（B）ミトコンドリア複合体と制御メカニズム解析から捉える肥満・糖尿病の分子病態研究（研究代表者：田中知明）2019年度～2021年度
- ・日本学術振興会・科学研究費補助金基盤研究（B）脂肪や血管組織老化に伴う機能変容における老化関連長鎖非コードRNAの基盤的研究（研究代表者：橋本直子）2021年度～2023年度

### ■論文タイトル

MicroRNA-874 targets phosphomevalonate kinase and inhibits cancer cell growth via the mevalonate pathway. (microRNA-874はホスホメバロン酸キナーゼを標的として、メバロン酸経路を介して乳がん細胞の増殖を抑制する)

DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23205-w>

<本研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院 教授 田中知明

TEL：043-226-2170 E-mail：tomoaki@restaff.chiba-u.jp

<広報に関するお問い合わせ>

千葉大学亥鼻地区事務部総務課企画係

TEL：043-226-2946 E-mail：inohana-koho@chiba-u.jp