

論 文 要 旨

Coronin 1C, Regulated by Multiple microRNAs, Facilitates Cancer Cell Aggressiveness in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

複数の癌抑制型マイクロ RNA の制御を受ける
Coronin1C は、膵管腺癌の遊走能、浸潤能を促進する

福田 皓佑

【序論及び目的】

膵管腺癌 (PDAC : pancreatic ductal adenocarcinoma) は、膵臓癌の大半を占める癌であり、患者の 5 年生存率は、約 10% と、極めて難治性の高い癌である。本邦の癌死亡者数では 4 番目に多い癌種である。PDAC の特徴は、初診時に切除可能な患者は全体の 20% と少なく、根治的切除を行っても再発や転移を起こす頻度が高いことである。PDAC における全エクソン解析により、癌遺伝子である *KRAS* と、癌抑制遺伝子である *CDKN2A*、*TP53*、*SMAD4* の 4 種類が、本疾患のドライバー遺伝子であることが示された。しかしながら、これら遺伝子を標的とした治療薬はなく、PDAC の治療標的分子の探索は急務である。

PDAC 組織を観察すると、癌細胞を取り巻く豊富な細胞外マトリックス (ECM; Extracellular matrix) や、癌関連線維芽細胞 (CAF : cancer-associated fibroblast) の存在が確認される。最近の研究から、癌細胞と ECM/CAF の相互作用が、癌細胞の転移能獲得に重要な役割を担っていることが示されている。癌細胞は浸潤突起 (Invadopodia) と呼ばれる構造を形成して ECM を破壊し、浸潤・転移する。浸潤突起の中心構造はアクチン繊維であり、これを制御する様々なアクチン細胞骨格制御タンパク質の存在が明らかになっている。

本研究では、アクチン細胞骨格制御に関わる Coronin 遺伝子に着目した。ヒトゲノム中には、7 種類の Coronin 遺伝子が存在している (*CORO1A*、*CORO1B*、*CORO1C*、*CORO2A*、*CORO2B*、*CORO6*、*CORO7*)。The Cancer Genome Atlas (TCGA) の解析から、*CORO1C* の高発現が、PDAC の分子病態に深く関与していることが明らかになった。そこで、*CORO1C* の PDAC 細胞における機能解析と、*CORO1C* の発現制御に関わるマイクロ RNA の探索を行った。

【材料及び方法】

細胞の機能解析は、PDAC 細胞株 (PANC-1、SW1990) に、siRNA またはマイクロ RNA を核酸導入し、細胞の増殖能、遊走能、浸潤能を評価した。以下のデータベースを用いて、PDAC 患者のゲノム科学的解析を行った。The Cancer Genome Atlas (TCGA)、TargetScanHuman、Gene Set Enrichment Analysis(GSEA)、Gene Expression Omnibus(GEO)。

【結果】**TCGA データベースを用いた PDAC 患者の臨床病理学的解析**

ヒトゲノム中に存在する 7 種類の Coronin 遺伝子について、PDAC 組織 (正常組織 : 179 検体、癌組織 : 179 検体) における発現を調べた。その結果、*CORO1A*、*CORO1B*、*CORO1C*、*CORO2A*

および *CORO7* の発現は PDAC 組織で高発現していた。また、5 年生存率を調べた (174 患者組織の発現を中央値で 2 群に分けた)。*CORO1C* および *CORO2A* の高発現群は、予後不良であることが示された。更に、GSEA 解析では、*CORO1C* 高発現細胞では、“epithelial–mesenchymal transition”、“inflammatory response”、“KRAS signaling”の分子経路が活性化していることが示された。

siRNA を用いた *CORO1C* ノックダウンによる機能解析

PDAC 細胞株に、si*CORO1C* を核酸導入し、*CORO1C* をノックダウンすることで、癌細胞の遊走能と浸潤能が著明に抑制された。これに対して、細胞増殖能の抑制は僅かであった。これらの結果から、*CORO1C* は、PDAC 細胞の遊走能と浸潤能を促進する癌促進型遺伝子であることを示した。

CORO1C の発現を制御するマイクロ RNA の探索

遺伝子の発現を制御する調節分子としてマイクロ RNA が注目されている。PDAC 細胞における *CORO1C* の過剰発現に関与するマイクロ RNA の探索を行った。TargetScanHuman データベース、我々が作成した PDAC マイクロ RNA 発現プロファイル、GEO データ (GSE24279、GSE71533) を統合することにより、5 種類のマイクロ RNA (*miR-26a-5p*、*miR-29c-3p*、*miR-130b-5p*、*miR-148a-5p*、*miR-217*) が選択された。これらマイクロ RNA を PDAC 細胞に核酸導入して *CORO1C* の発現抑制を解析した結果、4 種類のマイクロ RNA (*miR-26a-5p*、*miR-29c-3p*、*miR-148a-5p*、*miR-217*) は、*CORO1C* の発現を抑制することを明らかにした。

miR-26a-5p、*miR-29c-3p* の癌抑制機能

4 種類のマイクロ RNA (*miR-26a-5p*、*miR-29c-3p*、*miR-148a-5p*、*miR-217*) の中で、*miR-148a-5p*、*miR-217* については、当科において、PDAC 細胞における癌抑制型マイクロ RNA であることを報告している (*Cancer Sci.* 2018 Jun;109(6):2013-2026) (*Oncotarget.* 2017 May 29;8(32):53180-53193)。今回、*miR-26a-5p* および *miR-29c-3p* について、機能解析を施行した。その結果、これらマイクロ RNA は、PDAC 細胞の遊走能と浸潤能を顕著に抑制する癌抑制型マイクロ RNA であることを明らかにした。

【結論及び考察】

アクチン細胞骨格制御遺伝子の一つである *CORO1C* の発現異常が、PDAC 細胞の悪性化に深く関与している事を明らかにした。また、*CORO1C* が、PDAC 細胞で過剰発現するエピジェネティックな分子機序として、複数の癌抑制型マイクロ RNA が関与していることを明らかにした。*CORO1C* の発現異常は、肺癌、大腸癌、胃癌などで認められることから、PDAC を含め癌治療の標的分子である可能性がある。今後、*CORO1C* を介した癌分子経路の解析により、PDAC 細胞の浸潤・転移に関与する分子機序が明らかになると考える。

(*Genes (Basel)*. 2023 May;14(5):995 掲載)