



[PRESS RELEASE]

2015年8月10日

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

## 乳がんの治療が効かなくなる新しいマーカーとして短い RNA を発見

—マイクロ RNA のコントロール力不足でがんへのホルモン療法が効かなくなるしくみを解明—

1. ホルモン療法が効かなくなる「耐性化」のしくみを獲得した乳がん細胞では「マイクロ RNA」と呼ばれる特定の短い RNA (miR-378a-3p) の量が減っており、新しいがんマーカーになることを発見しました。
2. 耐性化した乳がんでは、miR-378a-3p が標的にして、普段は発現を抑えているもう一つのがんマーカーであるゴルジ体因子 GOLT1A が増えてしまうしくみを明らかにしました。
3. miR-378a-3p とその標的 GOLT1A 遺伝子は、ホルモン療法が効かなくなった乳がんの新しい診断・治療のターゲットになることが期待されます。

### 【発表者】

井上 聡 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門 部門長)

池田和博 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門 講師)

### 【研究の背景】

乳がんの多くは女性ホルモンであるエストロゲンによって刺激を受け増殖することから、エストロゲンの作用を阻害する薬 (タモキシフェンなど) やエストロゲンの合成を止める薬 (アロマターゼ阻害剤) が治療に用いられており、ホルモン療法と呼ばれています。ホルモン療法は副作用が少なく、広く臨床で用いられています。しかしながら、はじめはホルモン療法によって増殖が抑えられていた乳がんも、治療経過中にホルモン治療薬が効かなくなり、耐性を獲得して再び増殖し、再発する乳がんが多いことが大きな問題となっています。このようなホルモン療法が効かなくなるメカニズムは解明されておらず、克服することができませんでした。一方、細胞内には、マイクロ RNA (miRNA) と呼ばれる 20 塩基程度の小さな RNA 分子が約 2000 種存在しており、標的遺伝子のメッセンジャー RNA と結合して、タンパク質を作ることを抑制していることが分かってきました。近年、がんでは miRNA が異常な増減を示すことが注目されるようになってきましたが、ホルモン療法に対する耐性の獲得に関わる miRNA とその標的遺伝子については十分に解明されていませんでした。

### 【研究の内容】

今回、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの井上聡部門長と池田和博講師らは、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）の支援を得て、ホルモン療法が効く乳がん細胞からホルモン療法が効かなくなる乳がん細胞を作り出し、これら両細胞の miRNA の増減の全体を次世代シーケンサーと呼ばれる最新の大量シーケンス解析装置によって解読することにより、miRNA の 1 つである miR-378a-3p がホルモン治療薬であるタモキシフェンが効かなくなる乳がん細胞で減少することを発見しました。

興味深いことに、タモキシフェンが効く乳がん細胞で miR-378a-3p の発現を減少させると、タモキシフェンに対する耐性を獲得し、増殖できるように変化しました。また、miR-378a-3p の発現が低い乳がん患者は再発までの期間が短く、予後が悪いことが認められ、新しいがんマーカーとしての意義が明らかになりました。さらに、miR-378a-3p が作用する遺伝子として細胞内のゴルジ体で働く GOLT1A を同定しました。

薬が効かなくなったがんの治療に役立つこととして、タモキシフェン耐性の乳がん細胞で GOLT1A 遺伝子の発現を減少させると、タモキシフェンが効くようになり、増殖が抑制されました。また、GOLT1A は乳がんで過剰発現しているものが多いことや、GOLT1A を過剰発現している乳がん患者は、短い期間で再発しやすく予後が悪いことが臨床サンプルを用いた解析によって認められ、もうひとつのがんマーカーなることが分かりました。

GOLT1A 遺伝子は細胞内の小胞体からゴルジ体への物質輸送に重要な働きをしていることから、この経路の逸脱した状態が、ホルモン療法が効かなくなるメカニズムとなることがわかり、乳がんの新たな治療ターゲットになることが期待されます（図 1）。

この研究成果は日本時間 8 月 10 日に英国科学雑誌(Scientific Reports)に発表されます。

---

### 《本件に関するお問合せ先》

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

遺伝子情報制御部門

講師 池田 和博

電話：042-984-4606

FAX：042-984-4541

E-mail：iked@saitama-med.ac.jp

【添付資料】

図1. 乳がんの治療が効かなくなる新しいがんマーカーとして  
短いRNA(マイクロRNA-378a-3p)の減少と  
ゴルジ体因子GOLT1Aの増加を発見

