

久保 孝文<sup>1</sup>、豊岡 伸一<sup>1</sup>、阪口 政清、許 南浩<sup>2</sup>、三好 新一郎<sup>1</sup> (岡山大学大学院医歯薬総合研究科 腫瘍・胸部外科、<sup>2</sup>岡山大学大学院医歯薬総合研究科 細胞生物学分野)

【背景】悪性胸膜中皮腫 (MPM)は予後不良の疾患である。また、MPM の分子生物学的異常については他の癌腫ほど解明が進んでいないのが現状である。MicroRNA(miRNA)はRNA 干渉により標的遺伝子の翻訳を抑制する small RNA であり、その一部は癌化に関与していることが報告されている。なかでも、miR-34 family である miR-34a、34b/c は p53 が転写因子として働いており、腫瘍抑制性 miRNA と考えられる。本発表では、MPM における miR-34a、34b/c の発現、さらに腫瘍抑制効果について報告する。【方法】MPM 6 細胞株と 42 臨床検体を用い、miRNA 発現とメチル化の検討を行った。さらに miR-34b/c 発現 vector 導入による Colony formation assay により腫瘍抑制効果を評価した。導入前後の蛋白発現、細胞周期の変化を評価した。【結果】6 細胞株中 miR-34a、34b/c の発現はそれぞれ 2(33%)、6(100%)細胞株で消失しており、同細胞株でメチル化を認めた。臨床検体では miR-34a は 14 検体 (33.3%) に、miR-34b/c は 32 検体 (76.2%) にメチル化を認めた。非悪性胸膜検体ではメチル化を認めなかった。発現消失とメチル化が高率であった miR-34b/c の機能を検討するため miR-34b/c を MPM 細胞株に強発現させたところ colony 形成能が強く抑制された。さらに miR-34b/c 導入株では MET 蛋白、リン酸化 MET 蛋白、Bcl-2 蛋白、CDK4 蛋白、CDK6 蛋白、CCND1 蛋白、CCNE2 蛋白、c-myc 蛋白、E2F3 蛋白の著明な発現低下を認めた。細胞周期の検討では subG0/G1 期の著明な増加を認めた。【考察】MPM では miR-34b/c の発現低下を高率に認め、その機構はメチル化によるものであった。特にメチル化は高率であり診断に応用できる可能性がある。また、miR34b/c 導入による著明な腫瘍抑制効果から、miR34b/c は診断・治療を含めた MPM 診療における Key molecule となることが示唆された。