

初発のがんは新たな多剤併用化学療法の改良、分子標的治療の進歩によって予後は大幅に改善されたが、転移や多臓器への浸潤を来す進行・再発性がんは依然として予後不良である。従って進行症例に対する新たな治療戦略が求められている。本研究では、転移性がん、特に転移性の皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫 (CTCL) やその他の T 細胞リンパ腫を研究対象にし、従来とは異なった遺伝子病因学的アプローチにより「microRNA 創薬」の開発を模索した。まず、腫瘍期 (進行期) CTCL における miRNA の異常を探索するため、発現解析を行ったところ、発現低下を示す 2 つの miRNA (miR-16、miR-150) を同定した。これらは腫瘍期の病態に密接に関わる miRNA であると考えられた。我々は「CTCL 細胞を NOG マウスに皮下移植し移植後 35 日前後で多臓器浸潤により死亡する (CTCL マウス)」 *in vivo* 実験系を確立したが、その実験系を用いて miR-150 や miR-16、あるいはその 2 つを経静脈的に CTCL マウスに投与すると生存期間が有意に延長することを見いだした。miR-150 は複数のケモカイン関連蛋白を制御し多臓器浸潤する。また、miR-16 が複数の分子を制御して CTCL 細胞に細胞老化やアポトーシスを起こすことを見いだしている。これらの miRNA はヒストン脱アセチル化阻害剤である vorinostat/SAHA により発現回復してくることも明らかにした。この結果は、miRNA の発現低下が、ヒストンア脱セチル化により生じていることが示唆される。本研究は CTCL を始めとする転移性リンパ腫の病態に密接に関わる miRNA の同定とその治療応用のための基礎的研究である。

CTCL における miR-16 と miR-150 の CTCL 腫瘍病態における役割

