

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) 乳がん細胞の抗がん剤耐性、転移、再発に関する Long non-coding RNA
の探索
(英語) Identification of Long Non-Coding RNAs Associated with Drug
Resistance, Invasiveness and Recurrence of Breast Cancer
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所機能解析部門
部門長 竹下文隆
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Functional Analysis, National Cancer Center Research
Institute Fumitaka Takeshita
- 実施期間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

乳がん再発患者の原発巣において発現が上昇していた long non-coding RNA (lncRNA)、lnc-X および lnc-Y は、ヒト乳がん細胞株へのアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) の導入抑制実験により、lnc-X は浸潤能、lnc-Y はドセタキセルに対する抵抗性に関与することが示された。そこで、lnc-X および lnc-Y の発現プラスミドを導入して樹立した、安定発現株を用いて機能解析を行ったが、lnc-X および lnc-Y の発現上昇は、それぞれ、浸潤、抗がん剤耐性に影響を与えなかった。これらのことから、lnc-X および lnc-Y の機能は、ゲノム上の遠隔に存在する遺伝子に対して作用するもの（トランス）ではなく、近傍の遺伝子に作用する（シス）ことが示唆された。

そこで lnc-Y のゲノム上近傍に存在する遺伝子のうち、遺伝子 Z が、lnc-Y の ASO 導入で抑制され、遺伝子 Z の転写に lnc-Y が関与することが示唆され、lnc-Y は核内でトランスではなくシスに影響する lncRNA であることが示唆された。なお、遺伝子 Z の乳がん患者組織における発現は、再発患者のほうが、未再発患者よりも高く、乳がん組織においても同様の挙動を示すことが示唆された。

英文

The effect of long non-coding RNAs (lncRNA), lnc-X and lnc-Y, whose expression were elevated in the primary tumor of recurrent breast cancer, was confirmed by inhibitory experiments using antisense oligonucleotide (ASO) into human breast cancer cell lines. It was shown that lnc-X inhibited invasive ability and that lnc-Y was involved in resistance to docetaxel. Therefore, functional analysis was carried out using stable expressing cell lines established by introducing lnc-X and lnc-Y expression plasmids, but the increased expression of lnc-X and lnc-Y showed no significant changes in the infiltration and the tolerance to drugs, respectively. From these facts, it was suggested that lnc-X and lnc-Y act on neighboring genes (cis), not those acting on distant genes on the genome (trans).

Among the genes existing in the vicinity of the genome of lnc-Y, we found that the gene Z was suppressed by the introduction of ASO of lnc-Y, and lnc-Y was involved in the transcription of the gene Z. Therefore, it was suggested that lnc-Y is one of the lncRNAs which affects “cis” but not “trans” in nuclei. The expression of gene Z in breast cancer patient tissues was higher in relapse patients than in those without relapse, suggesting that they behave similarly in breast cancer tissue.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Yokoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda SI, Kato T, Kiyono T, Takeshita F, Kajiyama H, Kikkawa F, Ochiya T. Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer. *Nat. Commun.*, 8: 14470, 2017.
2. Nishida-Aoki N, Tominaga N, Takeshita F, Sonoda H, Yoshioka Y, Ochiya T. Disruption of Circulating Extracellular Vesicles as a Novel Therapeutic Strategy against Cancer Metastasis. *Mol Ther.*, 25, 181-191, 2017.

3. Kubota D, Kosaka N, Fujiwara T, Yoshida A, Arai Y, Qiao Z, Takeshita F, Ochiya T, Kawai A, Kondo T. miR-125b and miR-100 Are Predictive Biomarkers of Response to Induction Chemotherapy in Osteosarcoma. *Sarcoma*. 2016:1390571, 2016.
4. Miura N, Kamita M, Kakuya T, Fujiwara Y, Tsuta K, Shiraishi H, Takeshita F, Ochiya T, Shoji H, Huang W, Ohe Y, Yamada T, Honda K. Efficacy of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer assessed by metastatic potential associated with ACTN4. *Oncotarget* , 7, 33165-33178, 2016.
5. Hirahata M, Osaki M, Kanda Y, Sugimoto Y, Yoshioka Y, Kosaka N, Takeshita F, Fujiwara T, Kawai A, Ito H, Ochiya T, Okada F. PAI-1, a target gene of miR-143, regulates invasion and metastasis by upregulating MMP-13 expression of human osteosarcoma. *Cancer Med.*, 5, 892-902, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TNBC を標的とした核酸医薬の医師主導治験, 口頭, 竹下文隆, 第 19 回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ「核酸医薬開発の最新動向と今後の展望」, 2016/12/13, 国内, 招待講演
2. 乳がん再発に関与する Long Non-Coding RNA の探索, ポスター, 竹下文隆, 小野麻紀子, 高橋陵宇, 津田均, 田村研治, 落谷孝広, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし