

## 論文内容要旨（甲）

論文題名 ヒト乳がん培養細胞 MDA-MB-231 の CD44 陽性細胞において miR-17, miR-93 は p21 発現を抑制する

掲載雑誌名 昭和学士会雑誌 第 77 巻 第 3 号 2017 年 6 月  
掲載予定

病理系 薬理学（医科薬理学分野）専攻 飯島 堅太郎

Cancer stem-like cell (CSC) は自己複製能と多分化能を有する癌の源となる細胞で再発や遠隔転移の原因とされ、乳がんでは細胞表面抗原 CD44 陽性 (CD44<sup>+</sup>) で鑑別される。トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) はホルモン感受性がなく標的治療法が確立されていない予後不良な疾患で、TNBC 組織には CSC が多く散在する。CSC は薬剤抵抗性の要因である p21 発現が恒常的に高く発現して治療ターゲットも多く報告されているが、未だ研究段階で臨床応用には至っておらず TNBC の CSC に対する治療方法の確立が急務とされている。microRNA (miRNA) は 21-25 塩基の 1 本鎖 RNA 分子で、タンパク質発現を阻害する働きを持つ。今回我々はヒト乳がん培養細胞 MDA-MB-231 の CD44<sup>+</sup> 細胞を用いて tubulin 阻害剤の paclitaxel, eribulin および白金製剤 cisplatin を 1nM 濃度で 24 時間曝露した後の miRNA 発現と p21 およびグルタチオン代謝経路および Caspase-3 活性を観察した。miRNA は p21 発現に関係する miR-17, miR-20a, miR-20b, miR-93, miR-182 の発現を調べた。各種抗がん剤曝露後で CD44 陰性細胞

(CD44<sup>-</sup>)と CD44<sup>+</sup>を比較したところ CD44<sup>+</sup>の p21 発現は cisplatin 曝露後で有意に発現が低下しており cisplatin を曝露しても CD44<sup>+</sup>は細胞周期が停止しないことが明らかとなった。グルタチオン酸化率も cisplatin 曝露後の CD44<sup>+</sup>で酸化率が有意に低下したことから cisplatin 曝露後の CD44<sup>+</sup>には酸化による細胞障害を与えていないことが明らかとなった。さらに cisplatin 曝露後の Caspase-3 活性は CD44<sup>-</sup> と比べて CD44<sup>+</sup> で有意に発現が低下していたことから cisplatin 曝露後でも CD44<sup>+</sup> はアポトーシスに誘導されないことが明らかとなった。細胞周期を制御する p21 発現に関連する miRNA を明らかとするために miR-17, miR-20a, miR-20b, miR-93 に阻害剤を曝露して p21 発現を観察した。CD44<sup>+</sup> ではコントロールと比べて miR-17 阻害剤と miR-93 阻害剤曝露後で有意に p21 発現が上昇したことにより、p21 発現を miR-17 および miR-93 が抑制している可能性が示された。本研究結果から MDA-MB-231 培養細胞において cisplatin 曝露による抗がん剤抵抗性の原因には CD44<sup>+</sup>が関与すること、さらに miR-17, miR-93 が薬剤抵抗性の要因となる p21 発現を抑制していることが示唆された。