

【目的】

悪性胸膜中皮腫（MPM）は予後不良の悪性腫瘍の1つで、日本においては職業的アスベスト暴露の社会背景から発生率は今後増加することが予想され、特定の社会問題と認識されている。外科的切除が可能なMPM患者は少数であり、また切除後の5年生存率は15%未満である。一方、進行MPM患者の標準治療は化学療法であり、シスプラチン（CDDP）＋ペメトレキセド（PEM）は奏効率：41%、生存期間中央値：12か月と、現在の化学療法の第1選択となっている。近年、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤ボリノスタット（SAHA）が、MPMにおけるCDDPのアポトーシスを増強することが報告され、CDDP＋SAHAは、MPMの新たな有望な治療戦略となる可能性が示されている。しかしながら、これらの治療効果は十分ではなく、薬剤耐性のメカニズム解明が急務となっている。今回我々は、MPM細胞の薬剤感受性に関わる遺伝子およびマイクロRNA（miRNA）を明らかにし、新規治療法を探索することを目的に研究を計画した。

【方法】

MPM 6種類の細胞株（211H、H28、H2052、H2452、MESO1、MESO4）を用いて、PEMおよびSAHAに対する薬剤感受性をMTSアッセイにて解析した。次に同様の細胞株を用いて、DNAマイクロアレイとmiRNAアレイを用いて、遺伝子およびmiRNA網羅的発現プロファイリングを施行し、MPMにおけるPEMおよびSAHA感受性関連分子を探索した。

【結果】

MTSアッセイの結果、211Hが感受性MPM細胞株、H28とH2052が中間MPM感受性株、H2452、MESO1およびMESO4が耐性MPM株であった。

DNAマイクロアレイにより、感受性株と中間株/耐性株で有意差をもって発現差を認めた16遺伝子を同定し、pathway解析にて中間株/耐性株で発現上昇を認めたIL-18がMPM細胞の薬剤耐性に関連する重要な遺伝子であることが明らかになった。定量的RT-PCRを用いた10種類のサイトカイン遺伝子（IL-1A、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12A、IL-18、IL-24、IL-27）の発現の検証においても、中間株/耐性株において有意なIL-18の発現上昇を認めた。

miRNAの発現プロファイルにおいては、染色体14q32上に位置するmiRNA

cluster である miR-379 および miR-411 が、中間株/耐性株において有意に低下していた。また TargetScan によるこれらの miRNA の標的予測では、IL-18 遺伝子が候補として認められ、ルシフェラーゼレポーターアッセイにて、miR-379 および miR-411 が IL-18 遺伝子を直接標的とすることを検証した。

Invasion アッセイにおいては、耐性 MESO1 細胞に miR-379 および miR-411 mimic または si-IL-18 を導入することにより浸潤能が有意に抑制されることを認めた。さらに、PEM または SAHA に miR-379 および miR-411 mimic を併用することにより、耐性 MESO1 細胞の薬剤感受性が上昇することを認めた。

【結語】

miR-379/411 cluster が、MPM 細胞における IL-18 遺伝子発現制御と薬剤耐性に関与することが明らかになった。miR-379/411 cluster は、IL-18 発現に依存する進行 MPM 患者の新たな治療標的となる可能性がある。