

## がん細胞を融かす DNA ——DNA の働き方改革：短い DNA が集まってがんを消し去る——

### 1. 発表者：

岡本 晃充（東京大学 大学院工学系研究科化学生命工学専攻 教授）

森廣 邦彦（東京大学 大学院工学系研究科化学生命工学専攻 助教）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 1 対のヘアピン型 DNA が特定のがんを殺すことを発見した。
- ◆ がんで過剰発現するマイクロ RNA がきっかけになって人工 DNA が集合体を形成し、これが自然免疫を惹起する。
- ◆ これまでの抗がん剤とは全く異なるメカニズムで人工 DNA ががんを殺すことができる。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院工学系研究科の森廣邦彦助教、岡本晃充教授らの研究グループは、1 対のヘアピン型 DNA（注 1）が、がんで過剰発現するマイクロ RNA（注 2）を起点にして集合体を形成し、がん細胞が死滅する現象を発見した。

がんの治療には、外科手術のほかに、薬物や放射線による治療が試みられる。これまでもさまざまな抗がん剤が開発されてきたが、効きにくいなどの理由で、従来型とは異なるメカニズムで機能する抗がん剤が求められている。

本研究グループは、1 対のヘアピン型 DNA がマイクロ RNA をきっかけにして集合体を形成することに着目し、これをがんに特徴的なマイクロ RNA に作用させることによってそのがん細胞を死滅させることができることを発見した。さらに、その細胞死をきっかけに免疫細胞を誘導し、がん組織の成長を妨げることができることがわかった。

今回の結果は、従来型の抗がん剤とは全く異なる作用メカニズムをもつ新規の抗がん剤設計のアイデアを提供するものである。また、コロナ禍以降に着目されている核酸医薬（注 3）と比較しても、今回の人工 DNA 集合体はこれまでにないメカニズムによる働き方であり、新しいカテゴリーの核酸医薬をもたらすことが期待される。

本研究成果は、2022 年 12 月 20 日（米国東部標準時）に米国化学会誌「Journal of The American Chemical Society」のオンライン版に掲載された。

### 4. 発表内容：

#### <研究の背景>

コロナ禍を経て、ワクチンにも用いられた核酸が新たな医薬品の候補として俄然注目を浴びている。核酸医薬は、がんや遺伝性疾患、ウイルス性感染症など治療が難しい疾患に対する医薬品開発において期待されるものである。作用機序が明確で、特異性や安全性を高められるのも特徴である。また、細胞の培養によって製造される抗体医薬とは異なり、核酸医薬は化学合成によって容易に製造でき、労力のかかる阻害剤の探索も必要ない。これまでの核酸医薬では、「アンチセンス」と「siRNA」（注 3）が大半を占めるが、それらは mRNA の翻訳阻害や分解を目的としてきた。

がんは今もなお、制圧すべき疾病の最上位にある。化学療法で用いられる抗がん剤は多様化しているものの、効かないがん、耐性を持ったがんなど難治性とされるがんが多く残されている

る。従来品とは異なる作用機序で働く抗がん剤が開発されれば、今まで効かなかったがんにも効果をもつ可能性がある。核酸医薬は抗がん剤の候補になりうるが、これまで研究されてきた作用機序では抗がん効果が小さく、新たな作用機序で働く核酸医薬の開発が求められていた。

#### <研究内容>

人工核酸は、細胞外・細胞内のさまざまな核酸センサーに認識され、自然免疫応答を刺激することができるため、がん免疫治療材料として注目されている。しかし、がん細胞に対する選択性が低いため、全身性の免疫毒性が強く、人工核酸分子をがん免疫療法に利用することは困難であった。この課題を解決するために、本研究グループは、がん選択的に免疫活性化を行い、細胞傷害性を誘導することができるヘアピン DNA 集合技術、つまり、設計した化学合成短鎖ヘアピン核酸対 (oHPs) (注 1) がさまざまながん細胞で過剰発現している細胞内マイクロ RNA-21 (miR-21) (注 2) が引き金になって oHPs がハイブリダイゼーション連鎖反応 (HCR) を引き起こして集合体を作ることを発見した。がん細胞の中で生じた oHPs 集合体産物は、cGAS-STING 経路 (注 4) を経由して I 型インターフェロンの発現を誘導し、最終的に細胞死へ至らしめた。ヒト子宮頸がん由来細胞 (HeLa)、ヒトトリプルネガティブ乳がん由来細胞 (MDA-MB-231)、マウス悪性黒色腫 (メラノーマ) 由来細胞 (B16) など、miR-21 が過剰発現して、かつ STING が十分に発現するがん細胞に対して oHPs は有効に作用した。さらに、B16 担持マウスに対して oHPs を局所注射した結果、腫瘍の成長が強く抑制される様子が観察された。これまで長い間、外部からの二本鎖 DNA は、細胞内外のさまざまな DNA センサーに認識されて自然免疫反応を活性化することからがん免疫療法に有効であると考えられてきたが、DNA の腫瘍微小環境に対する選択性の低さとそれに伴う全身的な免疫毒性のため抗がん剤としての DNA の利用は強く敬遠されてきた。本研究グループが見出した短い DNA oHPs による miR-21 過剰発現条件下での細胞内二本鎖形成は、標的腫瘍退縮に向けた選択的な免疫増幅・増強回路として利用された最初の例であり、既知の核酸医薬とは全く異なる機序を示す新分類の核酸医薬候補を与えた。

#### <展望と社会的意義>

今回開発した oHPs は、従来の抗がん剤の効き方と異なるため、それらを補完する役割が期待される。今後は、oHPs の薬剤としての有効性をさまざまながん種で検討して、特定のがんを標的にした効果的な抗がん性核酸医薬の誕生に向けた研究開発が進められることが期待される。

#### <謝辞>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) (21K19040)、若手研究 (19K15408)、新学術領域研究 (18H05504 および 20H04698)、日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究プログラム シーズ A 「トリプルネガティブ乳がんに対する新分類の核酸医薬の開発」 (JP22ym0126805・支援拠点：東京大学拠点) および JST ACT-X (JPMJAX191I) の助成を受けて行われた。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of The American Chemical Society」

論文タイトル：Oncolytic Hairpin DNA Pair: Selective Cytotoxic Inducer through MicroRNA-Triggered DNA Self-Assembly

著者：Morihiro, Kunihiko; Osumi, Hiraki; Morita, Shunto; Hattori, Takara; Ohashi, Riuko;  
Okamoto, Akimitsu\*

DOI 番号：10.1021/jacs.2c08974

URL：https://doi.org/10.1021/jacs.2c08974

## 6. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

東京大学 大学院工学系研究科化学生命工学専攻

教授 岡本 晃充 (おかもと あきみつ)

研究室 URL：http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/okamoto/

<報道に関すること>

東京大学 大学院工学系研究科 広報室

## 7. 用語解説：

(注 1) 1 対のヘアピン型 DNA、化学合成短鎖ヘアピン核酸対 (oHPs)

およそ 50 塩基長のヘアピン型の構造をもつ、化学的に合成された DNA のペア。マイクロ RNA がきっかけとなり連鎖的にヘアピン構造が開いていき、長い二重らせん集合体構造を形成する。

(注 2) マイクロ RNA、miR-21

およそ 20~25 塩基長の RNA。タンパク質へ翻訳されない短い RNA。miR-21 はマイクロ RNA のひとつで、miR-21 が過剰に発現するがんがある。

(注 3) 核酸医薬、「アンチセンス」、「siRNA」

核酸構造から成る化学合成医薬品。従来の低分子医薬や抗体医薬では狙いにくい疾患をターゲットにすることができる。アンチセンス法では、タンパク質へ翻訳されるメッセンジャーRNA に結合して翻訳を阻害する核酸医薬品が用いられる。siRNA 法では、メッセンジャーRNA に結合して分解へ誘導する核酸医薬品が用いられる。

(注 4) cGAS-STING 経路

病原体に由来する異種の長い二本鎖 DNA が細胞質に入ったときに発動する免疫経路のひとつ。cGAS タンパク質が二本鎖 DNA を認識して結合すると、膜貫通型タンパク質 STING が小胞体からゴルジ体へ移動して、結局 I 型インターフェロンの産生が誘導される。cGAS-STING を介した自然免疫応答は、さまざまな生理現象や病変に関わると言われている。

8. 添付資料：

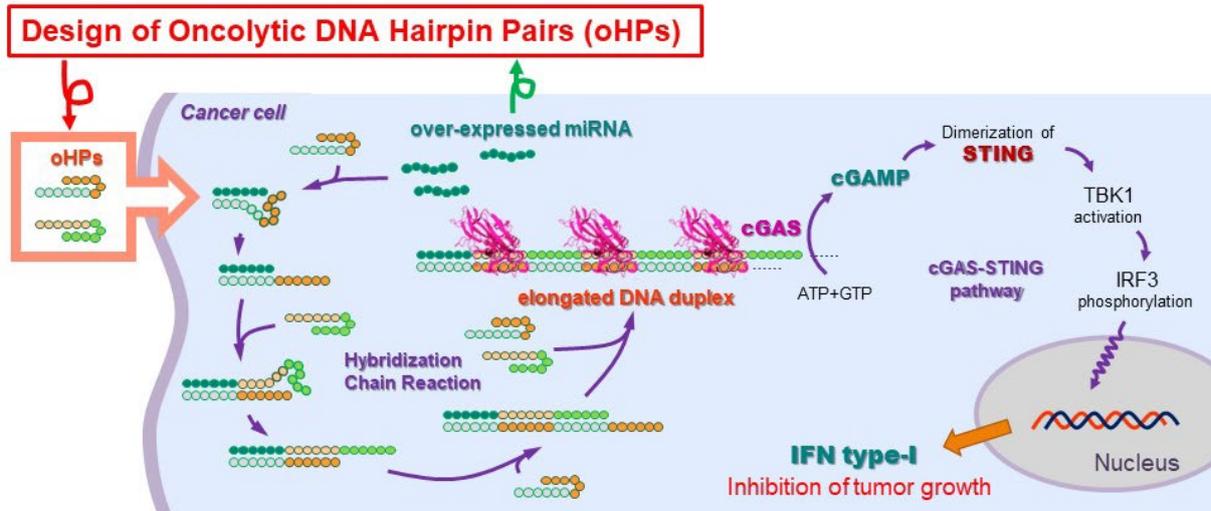


図 1. 人工核酸 oHPs による細胞内集合体形成。特定の配列のマイクロ RNA (miRNA) が過剰に発現しているがん細胞の中に oHPs が入るとマイクロ RNA を起点にしてハイブリダイゼーション連鎖反応がおこり、長い二本鎖 DNA を形成する。

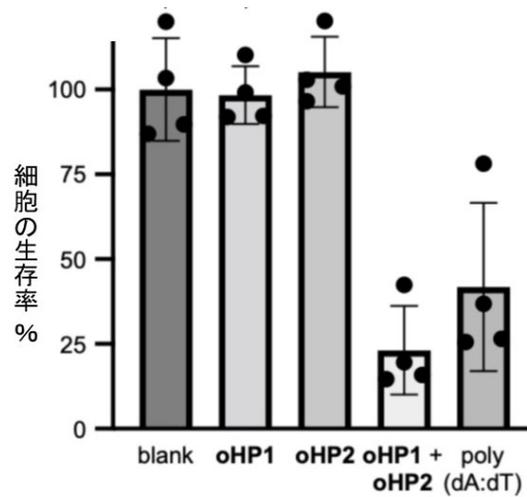


図 2. がん細胞の死滅(ヒト子宮頸がん細胞 HeLa の例)。人工 DNAoHPs がペア(oHP1+oHP2)になって働くと、miR-21 を過剰に発現している HeLa 細胞は死滅した(図中右から 2 番目の棒グラフ)。長い二本鎖 DNA poly (dA:dT) を投与するよりも効果が高い。