



図1 組織学的分化度別のマイクロRNA発現の比較
それぞれの分化度別のマイクロRNA発現値を三群間ANOVAで解析しp<0.05を抽出した。

1. 肝発癌に関係しているマイクロRNA

肝臓癌組織と非癌部組織（外科的に一塊として採取した場合周辺部非癌部組織は大半が慢性肝炎または肝硬変となる）を用いてマイクロRNA発現の自検例を含めた比較解析結果を表1に示す。これらの中で同じクラスターに存在しているマイクロRNAや、他の癌種でも発現異常を示すものが認められる。miR-21は発癌に関与するマイクロRNAいわゆる oncogene として注目されており、肝細胞癌ではPTENを制御しmiR-21が過剰発現すると癌細胞の増殖を促進する事が示されている。他に卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、膵癌、頭頸部腫瘍、甲状腺癌、胆管細胞癌、白血病、脳腫瘍（膠芽種）との関連が報告されている（表2）。発癌の際にmiR-21はどのようにその発現の調節を受けているのかと言う点に対し、骨髄腫細胞ではsignal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)存在下にmiR-21の発現が亢進する³⁾、activator protein 1 (AP-1)はmiR-21の転写活性を上昇させる⁴⁾、transforming growth factor beta (TGF-β)がmiR-21の発現を亢進させる⁵⁾等の報告がある。miR-17-92 clusterも oncogene として多くの癌種との関連が報告されて

いる、HBV陽性肝細胞癌とその実験動物モデルの woodchuck hepatitis virusに感染した woodchuck 肝細胞癌において、miR-17-92 clusterの過剰発現が癌細胞の増殖に関与している報告がある。このクラスターの過剰発現は他にも造血器腫瘍、前立腺癌、肺癌、甲状腺癌、脳腫瘍（膠芽種、神経芽種）（表2）で観察されている。また発癌に関係するメカニズムとしてpro-apoptosis機能を持ち細胞死を制御するBCL2L1/BIMを標的としている、c-Myc oncogeneがTsp-1とCTGFに制御されているが、miR-17-92 clusterはTsp-1とCTGFの発現を制御しc-Mycの発現を亢進させるとの報告がある。肝癌では他にmiR-18, miR-30d, miR-143, miR-151, miR-181b, miR-224が細胞増殖を亢進する、apoptosisからの回避等の機能を持ち、これらのマイクロRNAも癌遺伝子として発癌に関与している（表1）。反対にマイクロRNAが癌抑制遺伝子として機能している例もmiR-23a, miR-23b, miR-24, miR-27a, miR-34a, miR-101, miR-122, miR-124, miR195, miR-203, miR-223, miR-375等があり、これらのマイクロRNAは癌組織中ではその発現が抑制されている。癌におけるマイクロRNAの発現異常については上述のようにマイクロRNAを制御する遺伝子が明らかになっている

表1 肝細胞癌で発現異常を示すマイクロRNA

miRNA	target gene	function	reference
let-7	RAS		Johnson SM et al. Cell 2005
let-7g	type 1 collagen alpha 2 (COL1A2) c-myc/ p16 ^{INK4A}	inhibition of cell migration inhibition of proliferation	Ji J et al. J Hepatol 2010 Lan FF et al. Int J cancer 2010
miR-100	insulin like growth factor 1 receptor (IGF-1R)		Tovar V et al. J hepatol 2010
miR-101	v-fos myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1) myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1)	Inhibition of migration and invasion proliferation of apoptosis inhibition of proliferation	Li S et al. Hepatology 2009 Su H et al. Cancer Res 2009 Su H et al. Cancer Res 2009
miR-122	HNF1A, HNF3A, HNF3B bcl-w	loss of cell migration and invasion	Coulouarn C et al. Oncogene 2009 Li CJF et al. Biochem Biophys Res Commun 2008
miR-124		tumor suppressor	Furuta M et al. Carcinogenesis 2009
miR-143	fibronectin type III domain containing 3B (FNDC3B)	promotion of metastasis	Zhang X et al. Hepatology 2009
miR-151	RhoGDI A	cell migration and cell spread	Ding J et al. Nat Cell Biol 2009
miR-17-92a		accelarated tumorigenesis	Connolly E et al. Am J Pathol 2008
miR-18	estrogen receptor alpha	proliferation of cancer cell	Liu WH et al. Gastroenterology 2009
miR-181	caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2) GATA binding protein 6 (GATA6) nemo like kinase (NLK)	proliferation of cancer cell proliferation of cancer cell proliferation of cancer cell	Ji J et al. Hepatology 2009 Ji J et al. Hepatology 2009 Ji J et al. Hepatology 2009
miR-181b	Tissue inhibitor of metalloprotease 3 (TIMP3)	promotion of hepatocarcinogenesis	Wang Bet al. Oncogene 2010
miR-203		tumor suppressor	Furuta M et al. Carcinogenesis 2009
miR-21		accelarated tumorigenesis	Connolly E et al. Am J Pathol 2008
miR-221	PTEN CDKN1C/p57 bmf (proapoptotic BH3-only protein) CDKN1C/p57 CDKN1B/p27 DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4)	proliferation of cancer cell cell proliferation oncogenicity/multifocality	Meng F et al. Gastroenterology 2007 Fornari F et al. Oncogene 2008 Gramantieri L et al. Clin Cancer Res 2009 Gramantieri L et al. Clin Cancer Res 2009 Gramantieri L et al. Clin Cancer Res 2009 Pascal P et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010
miR-222	PPP2R2A	promotion of cell migration	Wong QWL et al. Clin Cancer Res 2010
miR-223	stathmin 1	inhibition of proliferation	Wong QWL et al. Gastroenterology 2008
miR-224	Apoptosis inhibitor 5 (API5)	anti-apoptosis	Wang Y et al. J Biol Chem 2008
miR-23a	TGFb	tumor suppressor	Huang S et al. Int Natl cancer 2008
miR-23b	urokinase, c-met	inhibition of proliferation	Salvi A et al. FEBS 2009
miR-24	TGFb	tumor suppressor	Huang S et al. Int Natl cancer 2008
miR-27a	TGFb	tumor suppressor	Huang S et al. Int Natl cancer 2008
miR-30d	Ganpha2 (GNAI2)	promotion of cell invasion and metastasis	Yao J et al. Hepatology 2010
miR-338		tumor progression	Huang et al. Hepatol Res 2009
miR-34a	CDK4, CDC2 c-met	inhibition of cell invasion and migration inhibition of cell invasion and migration	Cheng J et al. Proteomics 2010 Li N et al. Cancer letter 2009
miR-375	Hippo-Signal effector YAP	inhibition of proliferation	Liu AM et al. Biochem Biophys Res Commun 2010
miR-9	E-cadherin		Hao-Xiang T et al. Med Oncol 2009

場合、ゲノム上でマイクロRNAをコードしている領域が変異、欠失を起こしている場合⁶⁾、メチル化等で発現そのものを制御されているなどが報告されている⁷⁾。

2. 癌の悪性度と関与しているマイクロRNA

自検例で癌の組織学的悪性度と発現が相関しているマイクロRNAを図1に示す。臨床的に高分化型(well differentiated)肝臓癌は腫瘍が小さく悪性度が低い、中分化型(moderately differentiated)、未分化型(poorly differentiated)になるにつれ周辺組織への浸潤、遠隔転移(肝内転移を含む)腫瘍そのものの大きさも増大し悪性度が高くなるとされている。高分化型 5例、中分化型 15例、未分化型 3例の肝臓癌組織よりマイクロアレイにてマ

イクロRNA発現解析を行なった結果を示す。miR-17-5p, miR-18, miR-20, miR-92, miR-106a, miR-222の発現は高分化から未分化への悪性度が高くなるにつれ亢進していた、またmiR-99aは逆に悪性度が高くなるにつれその発現が低下している事が分かった⁸⁾。興味深いのは肝発癌に関与しているmiR-18だけではなく oncogeneとして知られているmiR-17-92 clusterの発現と癌の悪性度が正に相関している事である。自検例では肝細胞癌の組織学的分化度別の発現差としてとらえられていなかったmiR-181は caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2), GATA binding protein 6 (GATA6), nemo like kinase (NLK)を介して肝癌の進展に関係している(表1)。これら悪性度と関係したマイクロRNA発現解析結果を用いる事により、癌の発育(浸潤、転移)等のメカニズム解析を行なう事が可能になり、さらには前骨髄性白血病(APL)等で行なわれているような癌

表2 肝細胞癌以外の癌でも共通して発現の変化しているマイクロRNA

miRNA	other cancer	reference
let-7, let-7a	Lung cancer Colorectal cancer Ovarian cancer Head & neck cancer Pancreatic cancer Glioblastoma	Takahizawa J et al. Cancer Res 2004 Akao Y et al. Biol Pharm Bull 2006 Yang N et al. Cancer Res 2003 Chida G et al. Am J Pathol 2009 Tomizani J et al. Hum Gene Ther 2009 Kleba B et al. Cancer Res 2003
miR-101	Colorectal cancer Prostatic cancer Bladder cancer	Strillacci A et al. Exp Cell Res 2009 Varambally S et al. Science 2008 Friedman JM et al. Cancer Res 2009
miR-125a, miR-125b	Breast cancer Ovarian cancer Leukemia Lung cancer	Nimmo R et al. Chromosome 2009 Cavden Dahl KD et al. Neoplasia 2009 Bousquet M et al. J Exp Med 2008 Izzotti A et al. FASEB J 2009
miR-143	Colorectal cancer Gastric cancer Cervical cancer Prostatic cancer Bladder cancer	Akao Y et al. Oncol Rep 2006 Takagi T et al. Cancer Res 2007 Lui WO et al. PLoS One 2009 Lin T et al. J Urol 2009
miR-150	Gastric cancer Leukemia	Wu Q et al. Biochem Biophys Res Commun 2010 Wang M et al. J Pathol 2009
miR-15, miR-15a	Leukemia Gastric cancer Prostatic cancer Ovarian cancer	Simmino A et al. PNAS 2005 Xia L et al. Int J Cancer 2008 Bonci D et al. Nat Med 2008 Bhattacharya R et al. Cancer Res 2009
miR-16, miR-16-1	Gastric cancer Ovarian cancer Prostatic cancer	Sunglins BJ et al. Br J Haematol 2007 Xia L et al. Int J Cancer 2008 Bhattacharya R et al. Cancer Res 2009 Bonci D et al. Nat Med 2008
miR-17-5p, miR-17-92	Lung cancer Neuroblastoma Thyroid carcinoma Lymphoma Glioblastoma Prostatic cancer	Hayashita Y et al. Cancer Res 2005 Shulte JH et al. Int J Cancer 2008 Takakura S et al. Cancer Sci 2008 Fontana L et al. Nat Cell Biol 2007 Ernst A et al. Oncogene 2010 Zhang X et al. Clin Exp Metastasis 2009
miR-181	Leukemia Glioblastoma Colorectal cancer Gastric cancer	Debernardi S et al. Leukemia 2007 Chen G et al. Oncol Rep 2010 Nakajima G et al. Cancer Genomics Proteomics 2006 Zhu W et al. Int J Cancer 2010
miR-199a miR-199b	Ovarian cancer Leukemia	Yin G et al. Oncogene 2010 Akao F et al. Br J Haematol 2009
miR-200b miR-200	Ovarian cancer Pancreatic cancer Head & neck cancer Prostatic cancer Bladder cancer	Bendoraitis A et al. Gynecol Oncol 2010 Burk U et al. EMBO Rep 2008 Gibbons DL et al. Genes Dev 2009 Kong D et al. Stem Cell 2009 Adam L et al. Clin Cancer Res 2009
miR-203 miR-21	Head & neck cancer Cholangiocarcinoma Head & neck cancer Leukemia Cervical cancer Pancreatic cancer Ovarian cancer Breast cancer Thyroid carcinoma Glioblastoma Prostatic cancer Lung cancer	Lena AM et al. Cell Death Differ 2008 Selaru M et al. Hepatology 2009 Lu Z et al. Oncogene 2008 Fulei Y et al. Blood 2007 Yao Q et al. Biochem Biophys Res Commun 2009 Park JK et al. Pancreas 2010 Nam EJ et al. Clin Cancer Res 2008 Qian B et al. Breast Cancer Res Treat 2008 Telata F et al. Oncogene 2009 Chan JA et al. Cancer Res 2005 Li T et al. Biochem Biophys Res Commun 2009 Vallbo S et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008
miR-214 miR-221	Cervical cancer Glioblastoma Thyroid carcinoma Pancreatic cancer Colorectal cancer Prostatic cancer Bladder cancer Leukemia	Yang Z et al. IUBMB Life 2009 Giles JK et al. Cell Cycle 2007 Vasone R et al. Endocr Relat Cancer 2007 Park JK et al. Pancreas 2010 Wang P et al. Cancer Res 2009 Galardi S et al. J Biol Chem 2007 Kim YK et al. Nucleic Acids Res 2008 Felicetti F et al. Cancer Res 2008 Lu Q et al. Int J Cancer 2009
miR-222	Thyroid carcinoma Prostatic cancer Leukemia Pancreatic cancer Glioblastoma Gastric cancer	Vasone R et al. Endocr Relat Cancer 2007 Galardi S et al. J Biol Chem 2007 Felicetti F et al. Cancer Res 2008 Greither T et al. Int J Cancer 2010 Giles JK et al. Cell Cycle 2007 Kim YK et al. Nucleic Acids Res 2009
miR-223	Leukemia Ovarian cancer	Fazi F et al. Cancer Cell 2007 Lalou N et al. Mol Cancer 2008
miR-224	Prostatic cancer Thyroid carcinoma	Mees ST et al. Ann Surg Oncol 2009 Nikiforova MV et al. J Clin Endocrinol Metab 2008
miR-21a miR-301 miR-34a	Gastric cancer Pancreatic cancer Pancreatic cancer Cervical cancer Neuroblastoma Colorectal cancer Leukemia Prostatic cancer Prostatic cancer Gastric cancer Neuroblastoma Ovarian cancer Gastric cancer	Liu T et al. Cancer Lett 2009 Lee EJ et al. Int J Cancer 2007 Ji J et al. PLoS One 2009 Wang X et al. RNA 2009 Welch G et al. Oncogene 2007 Yamakuchi M et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Zeng T et al. Blood 2009 Chang TC et al. Mol Cell 2007 Shi XB et al. J Cell Mol Med 2008 Ji J et al. BMC Cancer 2008 Ma L et al. Nat Cell Biol 2010 Guo LM et al. FEBS J 2009 Wan HY et al. Mol Cancer 2010

の分化誘導療法への応用等の新たな遺伝子治療開発へのシーズになると考えられる。また臨床応用として各患者の臨床情報を照らし合わせる事によって治療効果、予後予測等に臨床的に利用する事が可能となる。

3. 肝疾患におけるバイオマーカーとしてのマイクロRNAの利用

Ji Jらは455例の肝細胞癌検体を用いたマイクロRNA解析の結果を元にmiR-26の発現の低下は予後不良因子の一つとして報告している。またmiR-26の発現が低下し予後不良と考えられた症例に対するインターフェロンα投与はこの予後を改善するものとしている⁹⁾。別項を記載しておられる黒田先生のグループと共同で末梢血のエクソソーム画分に含まれるマイクロRNAを肝細胞癌の治療前後でマイクロRNA発現を比較したところmiR-92/miR-638の比が治療後は治療前に比べて有意に上昇している事を見いだした¹⁰⁾。この解析を元に新たな腫瘍マーカーとしての実用化を目指している。

おわりに

マイクロRNAは肝細胞癌をはじめとした種々の癌において共通した発現パターンを示している。マイクロRNAはそのものが癌遺伝子または癌抑制遺伝子のように作用する場合、発癌に関係する宿主因子の発現を調節することによって、病態の進行と密接に関係していると考えられる。マイクロRNAの機能を明らかにする事は病態の解明につながり、診断、治療への応用が期待される。

文献

- 1) Wu L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:4034-9.
- 2) Zamore PD, et al. Science 2005;309:1519-24.
- 3) Loffler D et al. Blood 2007 110:1330-3
- 4) Fujita S et al. J Mol Biol 2008;378:492-504
- 5) Qian B et al. Breast Cancer Res Treat. 2008 ;117:131-40
- 6) Bonci D et al. Nat Med 2008;14:1271-7
- 7) Weber B et al. Cell Cycle 2007;6:1001-5.
- 8) Murakami Y et al. Oncogene 2006;25:2537-45
- 9) Ji J et al. New Engl J Med 2009;361:1437-47
- 10) Shigoka M et al. Pathol Int (in press)

