

厚生労働科学研究委託費
(革新的がん医療実用化研究事業)
研究報告(分担)

膵管内乳頭粘液腫瘍患者における超早期膵癌捕捉技術の開発

分担研究者: 河田則文
大阪市立大学医学研究科肝胆膵内科 教授

研究要旨:
miRNAはnon-coding RNAの一つであり、バイオマーカーとして用いることが可能である。炎症反応や線維化反応でmiRNAがコラーゲン産生を調節する。そのうち、Cyclin E1発現を制御するmiRNAとしてmiR-195を同定した。

A. 背景及び目的:

本邦での膵癌死亡者は約2万人である。癌の膵癌治療法は進歩しているが、膵癌罹患患者のほとんどが膵癌で死亡するという難治癌である。膵癌は高度な線維化を伴い、膵癌と線維化の関係が示唆される。線維化のメカニズムを解明することが膵癌早期発見と治療に役立つと考えられる。

B. 研究方法:

本研究では星細胞(HSC)/筋線維芽細胞(hMF B)のmicroRNA発現を検討した。既にHSC活性化とともに変動するmicroRNAを同定した。それらを強制発現させて、HSC/hMF Bの増殖、コラーゲンやサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。一方、C型肝炎では肝線維化進行群(stage3-4)はHCVの遺伝子型に関わらずIFN治療によるウイルス駆除率が不良であるが、ウイルス側因子のみでは説明できない。そこで宿主側因子を明らかにする目的で、肝組織中におけるmicroRNA発現の相違を、線維化軽度群(stage1-2)と比較検討した。

C. 結果及びD. 考察:

microRNA検出arrayにより、マウス星細胞の活性化とともに発現変動するmicroRNAを網羅的に解析した。星細胞活性化に伴い上昇する8 microRNA (miR-23b, 34c, 125b, 210, 214, 218, 221, 222)と低下する9 microRNA(miR-p2, 143, 195など)を同定した。また、miR-195にはHSC/hMF Bの増殖抑制効果があり、Cyclin Eを介することを見出した。

E. 結論:

HSC/hMF Bの機能調節にmicroRNA発現関与することが確認された。

F. 健康危険情報:

特に無し

G. 研究発表:

1.) Motoyama H, Komiya T, Thuy le TT, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Murakami Y, Yoshizato K, Kawada N. Cytoglobin is expressed in hepatic stellate cells, but not in myofibroblasts, in normal and fibrotic human liver. Lab Invest. 2014 Feb;94(2):192-207.

2.) Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N. Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;29(1):201-7.

3.) Fujii H, Kawada N. Fibrogenesis in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 2014 Jul 7;20(25):8048-54.

4.) Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Adjuvant epoetin-β with peginterferon-α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2. Hepatol Res. 2014 Oct;44(10):E290-6.

H. 知的財産権の出願及び登録状況:
なし