

3. 血中マイクロRNA マーカーを応用した乳がん検診の開発

下村 昭彦 国立国際医療研究センター病院乳腺・腫瘍内科

マイクロRNA

リボ核酸（以下、RNA）は、生体内でタンパク質合成を行う際に必要なリボソームの活性中心部位を構成しており、生命の成り立ちの根幹である。RNAは、基本的にタンパク質がコードされているゲノム領域から翻訳されるが、タンパク質をコードしない領域からも非翻訳型RNA（non-coding RNA）が転写され作られることが知られている。non-coding RNAは、転移性RNA、リボソームRNA、マイクロRNA（以下、miRNA）、長鎖RNA（lncRNA）、低分子干渉RNA（siRNA）などに分類される。それぞれが独自の機能を持ち、生命現象や疾患に関連して重要な役割を果たすことが明らかになってきているが、なかでもmiRNAは、近年多くの種類や機能が発見され注目されている。

1993年、線虫においてmiRNAが発見され¹⁾、その後、真核生物において広く存在することが明らかとなった。現在、ヒトでは2500以上の成熟miRNAが発見されている（<http://www.mirbase.org/>）。miRNAは、20～24塩基で構成され、ゲノムから転写された後、プロセッシングを受けて成熟miRNAとなる。miRNAは、標的とするメッセンジャーRNA（以下、mRNA）の3'側非翻訳領域に結合することで、その翻訳を抑制する²⁾。1種のmiRNAは複数のmRNAを標的とし、1種のmRNAの非翻訳領域には複数のmiRNA結合サイトがある。

これらにより、mRNA翻訳制御の複雑なネットワークが構築されている。

また、miRNAは、ほかの核酸やタンパクとともに、エクソソームという小胞顆粒に包まれ、血液中を循環している³⁾。細胞外へ分泌されたmiRNAは、ほかの細胞に取り込まれることで遠隔臓器へも情報が伝達する。このようにして、miRNAは個体の発生、細胞の分化、代謝などのさまざまな生命現象の調整をしている。このような特徴から、miRNAの発現や機能の異常は疾患との関連が考えられ、最近では診断や治療開発に寄与する可能性がある⁴⁾と期待されている。

さまざまな疾患で、miRNAの発現異常が報告されているが、その発現異常の機構としては、①miRNAをコードする遺伝子を含む領域の増幅や欠失、②コードされている染色体や、生合成にかかわる分子群の異常によるプロセッシング異常、③プロモーター領域のメチル化異常などのエピジェネティックな異常、などがある^{4), 5)}。また、偽遺伝子や内在性の環状RNAが、本来の標的遺伝子の代わりにmiRNAと結合することで、miRNAが阻害される機構も報告されている。

従来、RNAはデオキシリボ核酸（DNA）に比べて不安定であるため⁶⁾、RNA検体は採取直後に凍結するなどの取り扱いが必要と考えられている。しかし、塩基長の短いmiRNAは分解の影響を受けにくく、ホルマリン固定パラフィン包埋標本からmiRNAを解析した研究も多く報告されている⁷⁾。また、血

液中にはエクソソームやタンパクに保護されたmiRNAが存在するため⁸⁾、血液中miRNAも保存検体での解析が可能である。さらに、血液中miRNAは非侵襲的に採取できるバイオマーカー候補としても注目されている。

乳がんにおいても、多数のmiRNAががんの発現や薬剤感受性や薬剤耐性にかかわることが明らかになってきた。そのほかの例としては、miR-145やmiR-451が乳がんの早期発見に有用である可能性や⁹⁾、miR-155が乳がんのマーカーとして使える可能性も報告されている。また、乳がん細胞は細胞外のmiRNAを情報伝達に使用していることが報告されている。miR-23bは、乳がん細胞が骨髄内のニッチェに存在し、将来の再発にかかわることが示されている¹⁰⁾。また、miR-146aなどが、BRCA1関連乳がんや卵巣がんの治療標的として期待されることが報告されている^{11), 12)}。

マイクロRNAのがん診療への応用

特定のmiRNAが薬剤耐性と関連することが知られている。薬剤耐性に関与するmiRNAとしては、乳がん細胞中のmiR-27b発現低下が、ドセタキセル耐性に関係すると報告されている。乳がんの細胞株を用いた研究で、ドセタキセルに対する耐性化とともに、複数のmiRNAの発現低下や欠損を認めることが報告された¹³⁾。なかでもmiR-27bの発現低下は、ENPPI発現の亢進を介し