

石原 香織 論文内容の要旨

主 論 文

Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia

miR-155 および miR-126 の成人 T 細胞白血病の
予後および病態進行におけるバイオマーカーとしての評価

石原 香織、佐々木 大介、 鶴田 一人、 猪口 直子
長井 一浩、長谷川 寛雄、 柳原 克紀、 上平 憲

Cancer Epidemiology 36 巻 12 号 560-565 2012 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：柳原 克紀 教授)

緒 言

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染細胞に由来する成人 T 細胞白血病 (ATL) は多様かつ複雑な臨床的・病理学的特徴をもつ T 細胞腫瘍であり、その発癌メカニズムは十分に解明されていない。また、病態進行を評価する有用なバイオマーカーがなく HTLV-1 provirus 量の定量によっても ATL 発症予測は困難である。

microRNA (miRNA) は細胞増殖、分化およびアポトーシスなど基本的な生物学的プロセスの調節に重要な非翻訳 RNA であり、細胞中および循環血漿中に存在する。血漿中 miRNA の生理学的役割は解明されていないが、腫瘍における miRNA 発現異常が腫瘍の発生や進展に関わることが報告されており、ATL においても病態の進展と密接に関わっている可能性がある。新鮮 ATL 細胞において発現異常を示す miRNA について、これまで単発的な報告しかなく、その包括的プロファイルについてはほとんど知られていない。そこで、我々は ATL 細胞中および血漿中の miRNA profile を調査し、バイオマーカーとしての要件を満たしているかを評価した。

対象と方法

miRNA マイクロアレイを用いて ATL 細胞内 miRNA 発現解析を行い、さらに血漿中の miRNA 発現を比較した。

miRNA マイクロアレイ解析

対象： 健常人 2 例、ATL 患者 6 例（急性型 3 例、慢性型 3 例）の末梢血単核球より純化した CD4 陽性細胞。

方法： CD4 陽性細胞より Total RNA を抽出し、Human miRNA マイクロアレイ Rel. 12. を用いて miRNA 発現解析を行った。

得られたアレイデータは健常人との相対比として算出した。

miRNA 相対定量解析

対象： 健常人 4 例、HTLV-1 キャリア 16 例、ATL 患者 35 例の血漿

方法： マイクロアレイで健常人および ATL 患者間で相対比の大きい miRNA について、qRT-PCR 法（TaqMan MicroRNA Assays）にて、相対発現比として算出した。

結 果

- ATL 細胞の各種 miRNA の発現量は、正常 CD4 陽性細胞と比べ減少しているものが多く認められた。
- ATL 細胞の特徴的 miRNA として、miR-155(増加)、miR-126、miR-130a(減少)、let-7b、let-7g(不変)が抽出された。
- マイクロアレイにより細胞内の発現量と相対比をもとに抽出した 5 種類の miRNA(miR-155、miR-126、miR-130a、let-7b、let-7g)の血漿中発現量を検討した結果、全て血漿中に存在することが確認された。
- ATL 細胞内および血漿中において、ATL の病態の進行に伴い miR-155 は増加し、miR-126 は減少した。

考 察

本研究において、miRNA は ATL 細胞における特徴として一般的に減少していること、ATL 細胞および ATL 患者血漿中において miR-155 の増加および miR-126 の減少がみられることを明らかにした。

血漿を用いることで簡便に使用できる病態進行の評価のための新規バイオマーカーとして miR-155 および miR-126 が有用である可能性が示された。

今後 miR-155 および miR-126 のターゲット遺伝子が明らかになれば、ターゲット遺伝子そのものも含めて、miR-155 および miR-126 が将来的に治療法のターゲットとなりうる可能性が示唆された。