

加茂泰広 論文内容の要旨

主 論 文

Significance of micro RNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy.

Serotype 1 型 C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療における MicroRNA 122 の重要性

加茂泰広、市川辰樹、宮明寿光、内田信二郎、山口東平
柴田英貴、本田琢也、田浦直太、磯本一、竹島史直、中尾一彦

(Hepatology research Article first published online : 27 JUN 2014 DOI: 10.1111/hepr.12317.
[Epub ahead of print]、掲載時期未定)

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：中尾一彦 教授)

緒 言

micro-RNA とは、細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基ほどの 1 本鎖 RNA をいい、他の遺伝子の発現を調節する機能を有すると考えられているノンコーディング RNA の一種である。近年肝臓において豊富な発現を認める microRNA-122(miR-122)が HCV-RNA の複製に関与していること、また肝組織内での発現の程度が interferon (IFN) 治療におけるウイルス完全消失(著効：Sustained viral response 以下 SVR)に寄与する因子であるとの報告が散見される。今回我々は serotype1 型 C 型慢性肝炎患者において肝組織中の miR-122 発現量を測定し、ウイルス学的応答との関連について検討を行った。

また、C 型慢性肝炎に対する IFN の治療効果を規定する因子としては、大きく分けて宿主因子、ウイルス側因子、薬剤因子が挙げられており、2009 年には宿主因子として、interleukin(IL)28B 遺伝子近傍に C 型慢性肝炎の治療効果に強く関係する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP)が新しく同定され、非常に強い IFN 治療効果予測因子となっている。今回 IFN 治療効果を規定する各因子と miR-122 との関連についても検討を行った。

対象と方法

2006年～2011年までに当院でIFN治療を行ったserotype1型C型慢性肝炎患者の中で、IL28BSNPが判明しており、また治療効果判定が可能であった患者51名のIFN前肝生検組織を用いて、肝組織中のmicroRNAを抽出し、miR-122発現量を測定した。miR-122の発現量はRNU6B発現量との比で算出した。miR-122発現量とIL28Btype、IFN治療効果及び患者の各種生化学的因子、組織学的因子との関連を検討した。

結 果

miR-122とIL28B(rs8099917)の間には相関を認めなかった。ウイルス学的応答に関してはNon-SVR群に比してSVR群ではmiR-122は有意に高値であった($p<0.05$)。生化学的因子との検討では、空腹時血糖、呼吸商との有意な相関を認めた。組織学的な因子との検討では肝の脂肪沈着の程度と負の相関を認めた($r=3.08$, $p=0.05$)。また、有意差は認めなかったが線維化進行例ではmiR-122発現量は低い傾向があった($p=0.09$)。SVRに寄与する因子の単変量解析では性別(odds比=0.31, $p<0.05$)、miR-122発現量(odds比 0.55, $p=0.012$)、HbA1c(odds比 0.08, $p=0.022$)が有意な因子として抽出され、多変量解析ではmiR-122発現量(odds比 0.401, $p=0.029$)のみが有意な因子として抽出された。

考 察

SVR群ではNon-SVR群に比較してmiR-122発現量は有意に高値であり、肝組織中のmiR-122の発現量はIFN治療効果を規定する独立した因子になりうると考えられた。また、肝脂肪化の程度とも有意な相関を認めており、C型慢性肝炎症例において、肝の脂肪化とmiR-122の関連が示唆された。

miR-122は、脂質や鉄代謝に関連していることが判明している。本研究において、miR-122発現量は、肝臓の脂肪沈着の程度と相関していた。宿主による因子がC型慢性肝炎患者における肝臓の脂肪沈着に関与していたかどうかを検討したが、宿主の因子(高血圧、肥満、および2型糖尿病など)と肝臓の脂肪沈着には有意な相関は認められなかった。HCVは、宿主に感染するとmiR-122を利用して宿主の肝臓内で複製を開始する。HCVによるmiR-122の利用は、その主要な機能である脂質代謝を阻害している可能性がある。実際にHCV感染を有するチンパンジーに対するmiR-122のアンチセンスヌクレオチドの4週間投与の研究ではウイルス血症を抑制するだけでなく総コレステロールの低下をもたらすことが報告されている。miR-122の本来の機能の阻害により肝臓の脂肪沈着が進み、それに応じてHCV-RNAの複製の場である脂肪滴が形成され、脂肪滴を利用したHCVの複製が進んでいくことが推察された。

今回の研究からmiR-122発現量をC型慢性肝炎患者におけるIFN治療反応性の予測マーカーと成り得ることが証明された。また、miR-122を標的とした治療は、直接的にウイルスの増殖を阻害することによってだけでなく、宿主の脂質異常状態を改善し、HCVの複製に使用可能な肝臓内の脂肪沈着を減ずることで治療に更なる良い影響を与える可能性が示唆された。