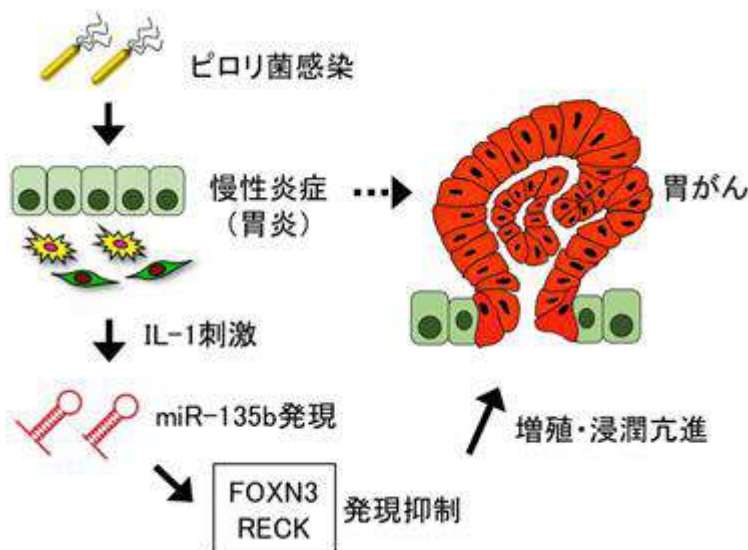


胃癌発生を促進する microRNA の特定に成功

金沢大学の¹大島正伸教授の研究グループは、胃癌の発生を促進する microRNA の特定に成功しました。

研究グループでは、ヘリコバクター・ピロリ菌感染により引き起こされる慢性炎症反応による発がん促進機構に着目した研究を推進しました。その結果、サイトカイン分子の一つであるインターロイキン1 (IL-1) の刺激により、胃粘膜上皮細胞で miR-135b という microRNA (短鎖 RNA) の発現が誘導することを突き止めました。miR-135b は、胃癌細胞の増殖抑制に作用する FOXN3 や RECK などの標的遺伝子の発現を抑制することで、胃粘膜上皮細胞の増殖を亢進し、胃癌細胞の浸潤などの悪性化にも関与すると考えられます。



図：miR-135b を介した胃癌発生のメカニズム

研究グループでは、レーザーマイクロダイセクション装置を使って、Ganマウスの胃癌組織から、腫瘍細胞とそれ以外の間質細胞を分離して採取し、腫瘍細胞だけで発現が変化する microRNA をマイクロアレイによって探索し、候補分子を明らかにしました。その中から、ヒト胃癌組織で最も顕著に発現が亢進している microRNA として、miR-135b を特定しました。

さらに、miR-135b の発現は、ヘリコバクター・ピロリ菌の類縁種であるヘリコバクター・フェリス菌を感染させたマウス胃炎組織でも強く誘導されることが確認されました。その分子機構として、感染が引き起こす胃炎組織では、活性化した間質細胞がサイトカイン分子のインターロイキン1 (IL-1) を産生し、それが胃粘膜上皮細胞を直接刺激して miR-135b の産生を誘導することを明らかにしました。また、miR-135b を強く発現する胃癌細胞が、miR-135b を細胞外に分泌する現象も認めました。

感染により胃炎を起こすと、胃粘膜上皮細胞の増殖が亢進して粘膜が肥厚しますが、重要なことに、慢性胃炎を起こしたマウスモデルにおいて、**miR-135b** 遺伝子を欠損させると、胃粘膜上皮細胞の増殖が顕著に抑制されて粘膜の肥厚が抑えられることを明らかにしました。すなわち、炎症反応で発現誘導する **miR-135b** は、胃癌細胞だけでなく、前がん状態の胃粘膜上皮細胞の増殖を促進する作用により、胃癌の発生を促進すると考えられます。**miR-135b** が標的として発現を制御する遺伝子を探索した結果、**FOXN3** と **RECK** が重要な候補であることが分かりました。

以上の結果から、**miR-135b** は胃癌の早期発見マーカーとなる可能性があり、**miR-135b** の検出による胃癌の早期診断や、**miR-135b** を標的とした新規予防・治療法の開発に活用されることが期待されます。

文 JST 客観日本編集部

日文发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20181219.html