肝発癌分子機構解明のための遺伝子発現とmiRNA発現のハイブリッド解析

肝細胞癌に対する肝切除後10年生存率はstage Iでも38%と不良だが、その最大の原因は多中心性(MC)再発にある。われわれはこれまで肝発癌母地に着目した研究により、MC再発(de novo発癌)リスクの予測が遺伝子レベルで可能であることを報告してきた。そこで、肝発癌母地である非癌部組織に着目した研究により、MC再発リスクの予測が遺伝子レベルのみならずmiRNA(miR)レベルでも可能であるか否かを検討した。

【方法】１．STMN1 発現：非癌部肝組織の DNA マイクロアレイ解析にて MC 再発リスクを予測した。予測遺伝子に含まれていた STMN1 に着目し独立コホートにて MC 再発との関連を検証した。STMN1 を抑制する miR-223 発現と MC 再発との関連を検討した。２．miR 発現プロファイル：20 例の非癌部肝組織の miR マイクロアレイ解析を行い、MC 群と non-MC 群で MC 再発リスクを予測した。

【結果】１．STMN1, CYP1A2 など MC 再発関連遺伝子を用いて MC 再発リスクの予測が可能であった(Ann Surg Oncol 2006)。独立コホートにおいて STMN1 高発現は有意な MC 再発独立危険因子であった。miR-223 低発現群は有意に MC 再発が高頻度であった。２．miR マイクロアレイ解析で抽出した 20 個の MC 再発関連 miR を用いて、MC 群と non-MC 群のクラスター化がほぼ可能であった(正診率:85%)。低発現する関連 miR には、K-ras 発現を抑制する let-7, miR-18a*やがん幹細胞マーカー(BCRP1)を抑制する miR-328 などが含まれていた。MC 再発ハイリスク群にクラスター化された non-MC 例の１例が経過観察中に MC 再発し、miR 発現解析によるリスク予測の可能性が示された。更に miR 発現と STMN1 発現を組み合わせることで正診率は 95%まで改善した。現在は、特に非 B 非 C 肝癌症例の非癌部肝組織に着目し、近年明らかな増加傾向を示す非 B 非 C 肝癌の発癌分子機構解明を試みている。これまでに、いくつかの興味深い、関連遺伝子と関連 miRNA を同定している。

【まとめ】肝発癌母地である非癌部組織のSTMN1とmiR発現パターンの解析によりMC再発リスクを予測でき、両者を組み合わせることでさらに予測精度向上が期待できる。これらの知見はMC再発の観点より、低リスク例への局所治療や高リスク例への肝移植を含む集学的治療を行う場合の治療法選択の指標として期待される。さらには、肝発癌の新たな分子機構解明に繋がることが期待される。