

III-8 早期肝細胞癌の診断に有用な circular RNA の探索

○今西祥子¹ 藤田敏次¹ 永田祥子¹ 藤井穂高¹
(弘前大学医学研究科ゲノム生化学講座)

【緒言】国内では、38種の癌の内、肝癌の死亡率は第3位と高い。肝癌の中では、肝細胞癌(HCC)が最も頻度が高い。現在、肝癌マーカーとして α -fetoprotein(AFP)、AFP-L3などが診療に用いられているが、特異度は低く、早期HCCの診断には有用ではない。そのため、より特異度の高い診断バイオマーカーの探索が喫緊の課題となっている。近年、non-coding RNAの一種であるcircular RNA(circRNA)が、HCCをはじめとした様々な癌の診断マーカーとして有用であると報告されている。そこで今回、早期HCC診断バイオマーカーとなりうるcircRNAの探索を試みた。

【方法】16名のHCC患者から得たHCC組織と正常組織のRNA sequencing(RNA-seq)データより16名全員に共通して発現しているcircRNAを抽出し、更に正常組織と比較してHCC組織で統計学的に有意に変化し、かつ平均値が3倍以上異なるcircRNAを抽出した。更に、これら分子についてreceiver operating characteristic(ROC)曲線を作成し、area under the curve(AUC)値が高い分子を選んだ。選択した分子について、健康肝細胞、高分化型または低分化型HCC細胞株における発現量をreverse transcription quantitative PCR(RT-qPCR)で解析した。

【結果】まず、一般に公開されているRNA-seqデータをバイオフィーマティクス解析することで、正常組織とHCC組織で発現量に差があるcircRNAを抽出した。有意な差が認められたものは8分子あり、HCC診断マーカーとして有用であることが既に報告されているcircZKSCANが含まれていた。8分子についてROC曲線を作成したところ、HCC組織群で発現減少している分子ではhsa_circ_0001438が、発現増加している分子ではhsa_circ_0000417が、AUC値が高かった。RT-qPCRの結果、hsa_circ_0001438は高分化型・低分化型HCC細胞で発現が低下し、hsa_circ_0000417は特に高分化型HCC細胞で発現が上昇していた。

【考察】本研究で使用したバイオフィーマティクス解析では、これまでにバイオマーカーとしての有用性が報告されているcircZKSCANが含まれていたため、本実験戦略はバイオマーカーとなりうるcircRNAの探索に有用であり、時間・費用対効果の高いものであるといえる。hsa_circ_0001438とhsa_circ_0000417は、高分化型HCC細胞株で発現量変化が認められたため、比較的早期にHCCで発現量に変化することが示唆された。これら分子は、早期HCC診断バイオマーカーとして有用な可能性がある。今後、血液などの臨床検体を用いて、これら分子のバイオマーカーとしての有用性を評価していく。