



Science Plaza

1 滴の血液で病気を診ることができる？

～マイクロ RNA でがん診断～



東京医科大学

吉岡 祐亮, 落谷 孝広

1. はじめに

現在、生活の中で各単位に付ける接頭辞が多く使われている。接頭辞と聞いてピンとこない読者も多いと思うが、「キロ」グラム、「メガ」ヘルツ、「ギガ」バイト、と聞けば、ピンとくるだろう。接頭辞は基準となる単位名の前に付けて、その単位の大きさを表すために使われている。例えば「8 GB の USB」といいたい場合、「ギガ」を使わないと 8,000,000,000 バイト（80 億バイト）の USB という必要がある（1 ギガは十億）。上記の例は大きい数値を扱う場合の接頭辞だが、小さい数値を使う場合も同様に接頭辞が付いている。馴染みがあるのは「ミリ」メートルなどだろう。「ミリ」（千分の一）の下には「マイクロ」（百万分の一）、「ナノ」（十億分の一）と続く。

前置きが長くなってしまったが、本稿のテーマはマイクロ RNA (microRNA: miRNA) とがん診断である。ここまで説明すると勘の良い読者は、miRNA とは小

さな RNA と気づくだろう。マイクロは、接頭辞では基準単位の百万分の一と微小な数値を表す意味だが、RNA は単位ではないので、この場合は小さい、微小という意味となる。では、どのくらい小さいのだろうかということ、miRNA は約 22 塩基ほどの RNA である。といっても比較がないと分かりづらいと思われるので、例を挙げると、昨年、本庶佑先生のノーベル賞受賞で話題となった PD-1 という遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) は 2097 塩基であり、mRNA の 80 % 以上は 1000 塩基を超えるとされている。つまり、PD-1 などの mRNA と比較したら、小さい（短い）RNA といえる。ちなみに私たちのゲノムの大きさは約 30 億塩基対であり、mRNA 同様、miRNA も約 30 億塩基対ものゲノムの一部から転写されて miRNA となる。mRNA は転写後、私たちの体の中で様々な働きをするタンパク質へと翻訳されるが、miRNA はどうだろうか？ miRNA はタンパク質へ翻訳されない non-coding RNA (ncRNA) といわれる RNA の 1 種

Contents

Science Plaza

1 滴の血液で病気を診ることができる？
～マイクロ RNA でがん診断～

1

Topics

小惑星探査ミッション
「はやぶさ 2」の新たな挑戦

6

Science Plaza

乱流遷移に対する基礎科学の挑戦
～そこに潜む普遍的な法則～

12

連載

研究で君が光り輝くために 第 3 回

18

高校生へ私が選んだ 1 冊の本

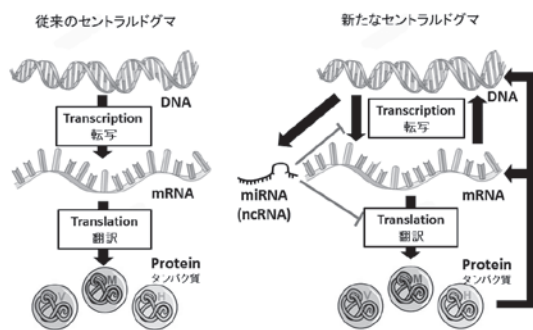
めんそーれ！化学 おばあと学んだ理科授業

22

であるため、タンパク質へは翻訳されない。それでは、タンパク質に翻訳されない miRNA の役割は何だろうか？ 本稿では、miRNA の役割と病気との関係、そして miRNA がもたらす新たながん診断方法について紹介する。

2.miRNA の発見が変えたセントラルドグマ

miRNA は 1993 年に、線虫で最初に発見されて（当時は miRNA といわれておらず、ヒトでの発見後に miRNA と命名された）、ヒトでは 2001 年に発見された。現在までに哺乳類をはじめ、様々な生物種で miRNA の存在が確認されており、ヒトでは約 2,500 種類もの miRNA が存在しているとの報告がある。従来のセントラルドグマ（DNA → mRNA → タンパク質の順に遺伝情報が伝達されるという概念）では、ncRNA は機能を持たないジャンク RNA とみなされており、miRNA もタンパク質に翻訳されない RNA であることから、ゲノムから転写されたゴミと考えられた時期もあった。しかし、miRNA が遺伝子の翻訳を制御する役割を持つことが判明すると、一方向しかない従来のセントラルドグマの考えを改める必要が出てきた。miRNA は、その塩基配列によって特定の mRNA の翻訳を阻害する、すなわち、mRNA のタンパク質への翻訳という最大の仕事を奪うことで、遺伝子発現を負の方向に微調節し、細胞の機能を制御している（図 1、2）。

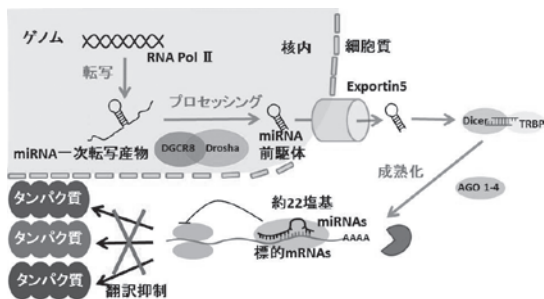


▲図1 セントラルドグマの変化

1 種類の miRNA で複数の遺伝子の発現を制御しているため、全ての miRNA を考えた場合、全遺伝子の 60 % 以上は miRNA の発現制御を受けていると推測されており、様々な生命現象に関与している。さらに、miRNA の配列は生物種を越えて進化的にも良く保存されていることから、太古の昔から生物は miRNA を利用して遺伝子発現制御を行っていたことが推測できる。実際に、miRNA は細胞の増殖や分化、個体の発生などに関与していることが報告されている。以上のようなことから、“マイクロ”な RNA の発見が従来の概念を大きく変えてしまったのだ。

3.miRNA と病気の関係

miRNA が様々な生命現象に関与していることは上述した通りだが、その中には病気も含まれる。私たちの体は様々なバランスを保って、健康状態を維持している。もっと掘り下げれば、私たちの体を構成している細胞たちが体の様々なバランスを保つように働いているが、一部の細胞が機能しなくなることや暴走することによって、バランスが崩れ病気になりうる。この機能不全や暴走は、遺伝子の発現異常が引き金となる場合があり、遺伝子発現の微調整役である miRNA が一枚噛んでいる。特に、miRNA が関与する病気として知られているのが「がん」である。今では、日本人の 2 人に 1 人は、がんになり、3 人に 1 人は、がん で亡くなるといわれており、国民病の代表となっている。そもそも「がん」とはどのような病気なのだろう

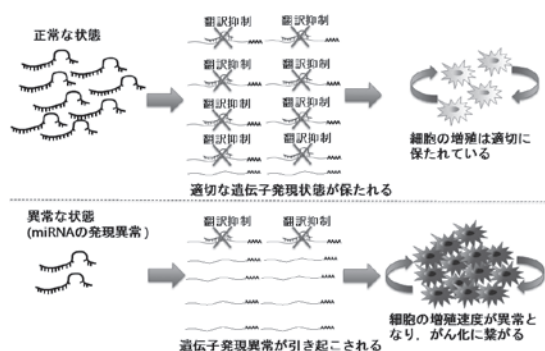


▲図2 miRNA による翻訳調節

図1 1958 年に DNA 二重らせん構造の発見者であるフランシス・クリックが提唱したセントラルドグマ（左）。遺伝情報は DNA（ゲノム）から mRNA へと転写され、mRNA がタンパク質へ翻訳され、機能すると定義された。その後、1970 年に mRNA から DNA に合成される現象（逆転写）が発見され、一部書き換えられた。さらにその後、ncRNA が翻訳や転写を調節することから、さらに書き換えられ、現在では複雑な遺伝情報の伝達機構の存在が明らかになっている（右）。

図2 mRNA 同様にゲノムから転写された miRNA の一次転写産物（Primary miRNA）は 2 度の切断を受けて、最終的には約 22 塩基の miRNA となる。核外に出た miRNA は塩基配列特異的に mRNA の非翻訳領域と結合して、mRNA がタンパク質へと翻訳されるのを阻害する。1 種類の miRNA が複数種類の mRNA の翻訳を阻害することが知られている。

か。簡単にいってしまえば、細胞が暴走して増殖が止まらなくなってしまった異常状態であり、この増殖によって正常な細胞や組織・臓器を破壊してしまう病気である。この異常状態（がん化と呼ばれる）を引き起こす原因は様々であり、それゆえ、がんの治療が難しくなっている。遺伝子変異によってタンパク質が正常な機能を失って、がん化を起こす場合もあるが、何らかの原因で遺伝子発現に異常が起こり、正常な遺伝子機能にも関わらず、その量が増減することで、がん化に繋がることもある。miRNA 自身の発現異常が、がん化に繋がることがすでに報告されており、細胞増殖を調節している遺伝子の発現を制御している miRNA に異常が起きれば、結果的に細胞に異常をきたすことは明確である（図 3）。がん化を引き起こす miRNA は oncomiRNA などと呼ばれており、逆にがん化を抑制する miRNA は tumor suppressor miRNA と呼ばれる。2002年に初めて、がん化に関する miRNA が報告され、miRNA の発現異常とがん化に焦点が当たるようになった。その後、様々ながんにおいて、miRNA の発現異常が認められており、近年では、バランスの崩れた miRNA の発現を元に戻すために、減少した miRNA を模倣した核酸分子や増加した miRNA の働きを抑える核酸分子を、がん細胞に導入することで、がんを治すような治療法も考案されている。以上のことから、miRNA が紡ぎ出す遺伝子発現ネットワークが、いかに重要であるかが窺い知れる。



▲図 3 miRNA の発現異常と疾患の関係

図 3 miRNA は mRNA の翻訳を阻害することで、細胞の増殖などの生命現象に関与している。そのため、miRNA の発現が正常な時は、適切に mRNA の翻訳される数が保たれており、細胞の増殖は適切に保たれている（上）。しかし、miRNA の発現が減少するなどした場合、本来、翻訳されない mRNA まで翻訳されてしまい、細胞の増殖が乱れてしまう。その結果、細胞の増殖が盛んになり、無秩序に細胞が増えてしまったりする（下）。このような状態が、がん化へと繋がる。

4.miRNA, エクソソームによる細胞間のコミュニケーション

“コミュニケーションツール”は何を使っているか、と聞かれたら、何と答えるだろう。スマートフォンが普及している現在ではメールはもとより、LINE や Twitter, Facebook など多種多様なツールが存在している。身近になったコミュニケーションツールは、遠隔地にいる友人や親戚とも簡単にコミュニケーションをとることができる。コミュニケーションは、相手が何を望んでいるのかを知り、自分はどうしたいのかを伝える重要な役割を持ち、われわれは他人同士だからこそコミュニケーションを必要とし、人間生活には欠かせない存在となっている。実は、細胞たちもコミュニケーションをとっている。われわれの体は 37 兆個もの細胞で構成されており、それぞれの細胞は“他人”であり、種類が違う細胞もあれば、同じ種類の細胞でもそれぞれが少しずつ異なっている。他人である 37 兆個もの細胞たちは協働して、われわれの体を機能させている。その一例として、免疫反応が挙げられる。簡単に説明すると体内に細菌やウィルスなどの異物が侵入すると、まずはマクロファージや樹状細胞による異物の情報収集が始まる。そして T 細胞へその情報を伝え、T 細胞から抗体産生を行う B 細胞へ抗体を産生するように指令が入る。このように細胞間での情報伝達や指令が細胞たちのコミュニケーションにあたり、複雑な免疫系の構築を可能にしている。従来、細胞間でのコミュニケーションは細胞同士の物理的接触や、サイトカイン、ホルモンのようなリガンドと受容体などの分子相互作用を介して行われると考えられていた。しかし、近年では細胞が分泌する小さな顆粒が細胞間のコミュニケーションツールとして使われていることが分かってきた。この小さな顆粒はエクソソームと呼ばれており、細胞膜と同じように脂質の二重膜で構成されており、その粒子径は 100 ナノメートルほどである（図 4）。

ここで冒頭部分の話を思い出して欲しい。マイクロという接頭辞よりさらに小さいナノ単位の大きさである。ヒトの細胞の大きさは、細胞の種類によって多少異なるが、おおよそ 20 マイクロメートル程度（＝

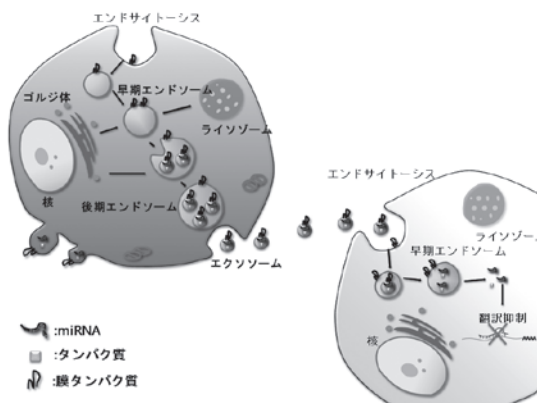
20,000 ナノメートル) であることから、その小ささがうかがえる。もっとも、タンパク質などは数 nm 程度であり、さらに小さい。エクソソームが発見されたのは 1980 年代の初頭であるが、発見当初はコミュニケーションツールとしての機能を有しているとは考えられておらず、ゴミ袋のような役割を担っていると考えられていた。その理由は、赤血球がエクソソームに分化段階で不要となったトランスフェリンレセプターを内包して放出していたというのが、エクソソーム発見の最初の経緯であったからである。つまり、細胞は不要になったタンパク質をエクソソームに詰め込み、細胞外に捨てていると考えられたのだ。しかし、その考えは 1996 年には、一変し、現在のようなコミュニケーションツールとしての機能も有していることが分かった。きっかけとなったのは、エクソソームが上述した T 細胞の活性化を促すことが判明してからであり、この発見により、エクソソームが細胞間のコミュニケーションツールとして働くことが示された。さらに、2007 年には、エクソソームの中に miRNA が含まれることも報告され、エクソソームがコミュニケーションツールとしてより一層注目されることとなった。細胞の中でしか機能しないと考えられていた miRNA が、実は細胞間を移動し、他の細胞で機能しうることによって研究者たちは驚かされた。実際、エクソソームが細胞の増殖や分化、個体の発生、免疫応答、神経伝達など様々な生理現象に関与し、病気への関与も明らかとなってきており、その一因にエクソソーム中の miRNA

が挙げられる。例えば、がん細胞は転移する前に遠隔地にある転移先臓器に、エクソソームを送り込み、miRNA を使って転移しやすいように転移先の細胞を手なずけているのだ。細胞はエクソソームにタンパク質や miRNA を詰め込んで、体の隅々まで送達することで、複雑な細胞間コミュニケーションネットワークの一部を作り上げている。

5. 血液に含まれる miRNA でがん診断

エクソソームは細胞から分泌されると、どこに行くのだろうか。簡単な答えは「わたしたちの体液」である。そして、体液に乗って体内を循環し、近隣の細胞や遠隔地にいる細胞に受け渡される。われわれの体は多くの水分を含み、体重のおよそ 60 % は水分だとされており、その 3 分の 1 は細胞外に存在している、すなわちそれらは体液である。体液は生命活動に必須な物質を運んでおり、医学の父といわれるヒポクラテスは 4 種類の体液（血液、粘液、黄胆汁、黒胆汁）のバランスが崩れることで、病に罹るという説（四体液説）を唱えたほど、古くから人間にとって体液は重要であると認識されていた。現在では、四体液説は病理学的に否定されているものの、体液が重要な働きをすることに間違いはなく、エクソソームを含む様々な物質が体液には存在し、全身を駆け巡っている。

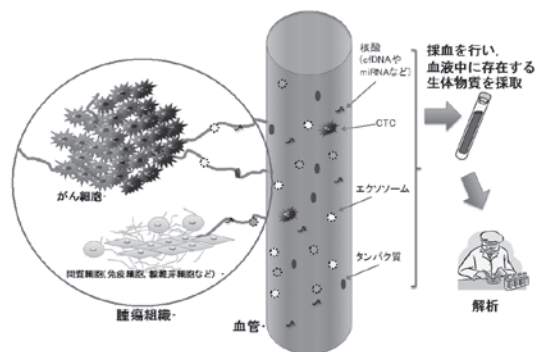
ここで、上述した miRNA、エクソソーム、がんの関係を思い出して欲しい。miRNA の発現異常が、がんに関わり、さらにがん細胞はエクソソームに miRNA を詰め込んで悪性化を引き起こす。すなわち、がん化すれば miRNA の発現は変化し、がん細胞は、「がんになりました」という“証拠”を残して、さらにその証拠をコミュニケーションのツールとして細胞外（体液中）へ放出しているのである。この証拠を体液の中から掴むことができれば体内にがんの存在を確認できる、というコンセプトモデルが 2010 年頃にできあがってきた。それは専門的な用語でいえば、体液診断（リキッドバイオプシー）という（図 5）。厳密に言えば、リキッドバイオプシーという言葉自体は 2010 年頃より以前から使われていたが、miRNA を対象としたものが盛んになってきたということだ。リ



▲図4 エクソソームによる細胞間コミュニケーション

図4 細胞内でエクソソーム前駆体に miRNA やタンパク質が積み込まれて、細胞外へと分泌される。エクソソームの大きさは 100 nm ほどであり、その中に様々な miRNA やタンパク質などの分子が含まれているが、その種類や数は細胞ごとに異なっている。細胞がどのようなメッセージを相手に伝えたいかによって、中身を変えて、コミュニケーションをとっている。エクソソームを受け取った細胞は、エクソソームに入っていた miRNA などが作用して、遺伝子の発現変化および細胞の状態が変化する。

キッドバイプシーの利点は、病変組織を採取せずに、血液などの体液を採取することで診断できるという点だが、侵襲性の少ない診断法として重宝されること、また、初期の頃の微小ながんでもエクソソームを分泌するため、早期発見が可能となる点である。このような背景の中、日本政府はおよそ 80 億円を投じて、体液中 miRNA を 13 種類のがんで解析するプロジェクトを 5 年計画で立ち上げた。このプロジェクトでは国立がん研究センターを中心におよそ 50,000 検体の血液（正確には血清といわれる血液中の液体成分を 0.3 mL 使用している）を網羅的に解析し、各がん種に特異的な血中 miRNA を同定している。同定した miRNA を用いることで多くのがん種で感度・特異度 90 % 以上を示し（つまり 9 割以上のがん患者を正しく陽性と判断し、9 割以上の非がん患者をがんではないと判断できる能力である）、現在、実用化に向けて企業を中心に製品化に取り組んでおり、AI による深層学習（deep learning）を組み合わせることでより高精度な診断を目指している。さらに将来的には検査に用いる血液の量は上述した量より、もっと少なくなることが見込まれており、血液 1 滴で、がん診断が可能となる日も近いかもしれない。



▲図5 リキッドバイオプシーによるがん診断

6. おわりに

血液 1 滴でがん検査が行える時代を迎え、科学の進歩に感嘆している人も多いだろう。ただし、科学というのはいくつかのブレイクスルーが飛躍的な進歩をもたらすものの、いきなり異次元の技術や知見を手に入れられるわけではなく、そのブレイクスルーには、基礎的な知見や技術がある上で、多くの研究者が連続的に研究成果を積み重ねた結果、とある地点で、とある研究者がブレイクスルーを起こすのである、と筆者は考えている。それはニュートンもフックへ送った手紙に「If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.」と記している（和訳：私がかたを見渡せるとしたら、それはひとえに巨人の肩の上に乗っていたからです）。先人の積み重ねた発見・成果に基づいて何か新しい発見が可能となっていることを述べている。もちろん、先人たちの発見だけでは、新たな知見は得られないが、先人たちの発見・成果を知らなければ、自分の研究の立ち位置も分からないし、何が新しいのかも分からない。そして、現在の“実用化研究”もいわゆる“基礎研究”といわれる結果が社会に見えにくい研究の上に成り立っていることを読者には知って頂きたい。miRNA についても、最初はジャンク RNA として見られていたり、エクソソームもゴミ袋として放り出すための道具だと認識されていたりしたが、純粋に生物の複雑さや神秘性に魅せられた研究者たちが突き詰めて行った結果、血液 1 滴でがん診断を行える日が目前に迫ってきたのだ。さらに、この先、30 年後、50 年後の科学はどうなるのだろうか？ 現在では予想もできない技術革新が起こっているのだろうか？ AI が発達して研究者という職業はなくなっているのだろうか？ 願わくば、読者の中から研究者になることを選択し、われわれが行ってきた研究から学び、それをきっかけにブレイクスルーを起こして頂きたい。

図5 われわれの体液（血液）には、多くの物質が循環している。その中には miRNA やタンパク質、代謝産物、エクソソームなど様々である。がんになると、がん細胞から分泌された物質やエクソソーム、そして、がん細胞そのもの（Circulating tumor cell: CTC）が体液中を循環している。それらのがん細胞が体内に存在する「証拠」として捉えることがリキッドバイオプシーである。血液中に存在する、がん細胞に由来する miRNA を捉えることで、がん診断が可能となるが、miRNA を分泌するのは、がん細胞のみならず正常な細胞も分泌しているため、正常細胞に由来するものなのか、その見極めは難しく、多くの検体を解析し、データを蓄積する必要がある。