

肺MAC症における新規バイオマーカーの探索

慶應義塾大学保健管理センター

専任講師 西村 知泰

(共同研究者)

慶應義塾大学保健管理センター

所長・教授 河邊 博史

慶應義塾大学保健管理センター

教授 森 正明

慶應義塾大学医学部感染制御センター

教授 長谷川 直樹

はじめに

日本において結核症の罹患率は減少傾向にあるが、非結核性抗酸菌の*Mycobacterium avium* complexによる呼吸器感染症（肺MAC症）の罹患率は、中年女性を中心に増加傾向にある。しかし、肺MAC症は、病態不明かつ疾患活動性を評価するバイオマーカーも発見されていない慢性難治性呼吸器感染症である。

microRNA (miRNA) は、タンパク質をコードしない22塩基程度の1本鎖RNAであり、細胞内で転写調節因子として機能し、タンパク質の産生を調節することにより様々な病態に関与することが報告されている。miRNAは細胞内で産生され、細胞外にも放出されるため血液中に存在する。よって、血清を用いてmiRNAの発現を評価することが可能である。抗酸菌症の中でも結核症においては既に病態に関与するmiRNAが複数報告されており⁽¹⁾、結核症と同じ抗酸菌症である肺MAC症もmiRNAが病態に関与していると推測され、血清miRNAが疾患活動性を評価するバイオマーカーになりうるのではないかと考えた。そこで、肺MAC症患者の血清を用いて、肺MAC症の疾患活動性を評価するバイオマーカーになりうる血清肺MAC症関連miRNAを探索した。

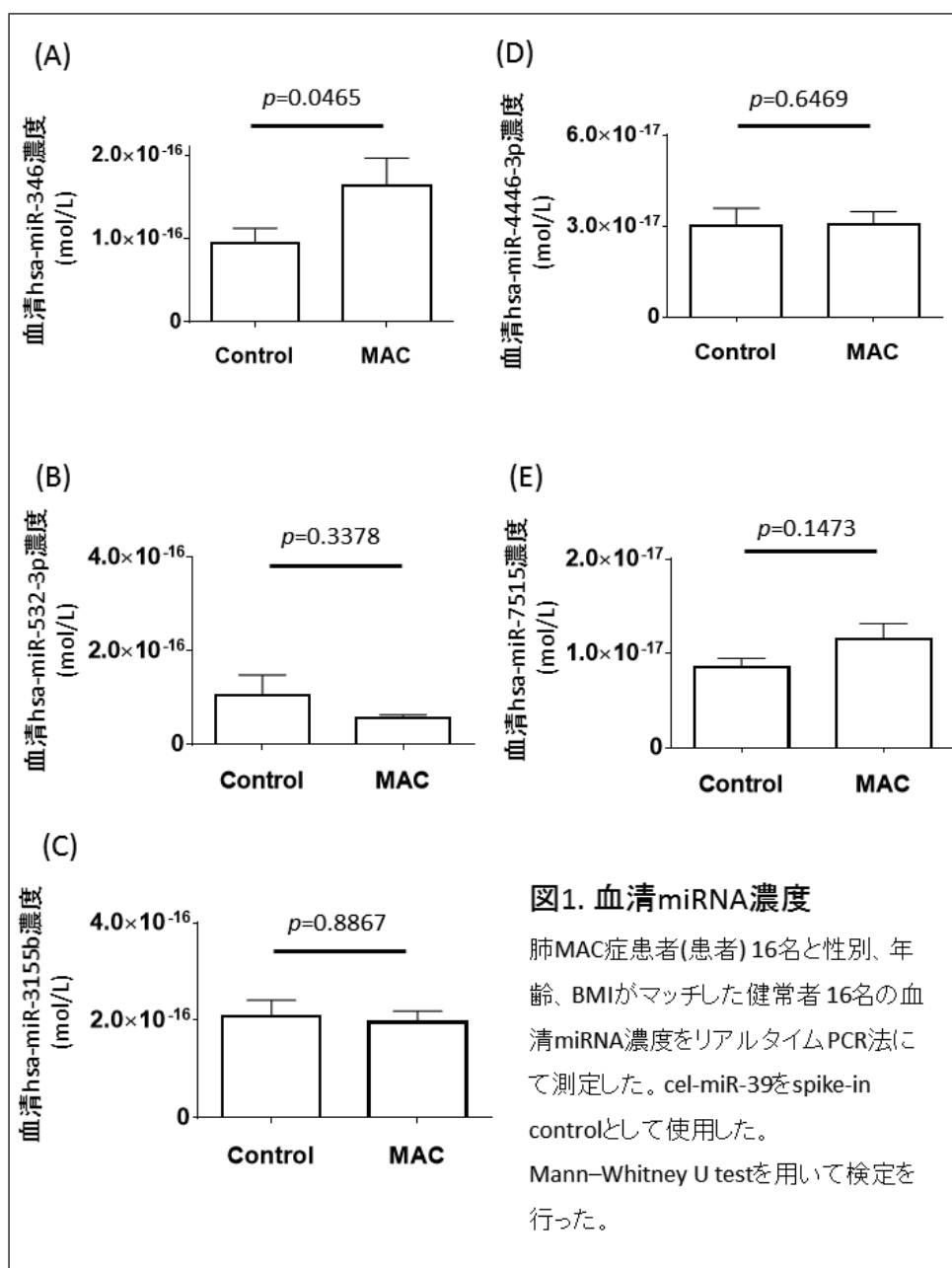
結 果

1) 肺MAC症関連miRNAの抽出

慶應義塾大学医学部倫理委員会承認（承認番号：20130134）の下、診断が確定した無治療肺MAC症患者（患者群）9名、患者群と性別・年齢・BMIがマッチした健常者（健常者群）9名より得られた血清を用いて、東レ社3D-Gene® Human miRNA (miRNA検出用オリゴDNAプローブ) による網羅的miRNA解析を行った。健常者群に比べて患者群で統計学的に有意に増加している5種類の血清miRNA (hsa-miR-346、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-3155b、hsa-miR-4446-3p、hsa-miR-7515) を肺MAC症関連miRNAの候補として抽出した。

更に、診断が確定した無治療肺MAC症患者（患者群）16名と患者群と性別・年齢・BMIが

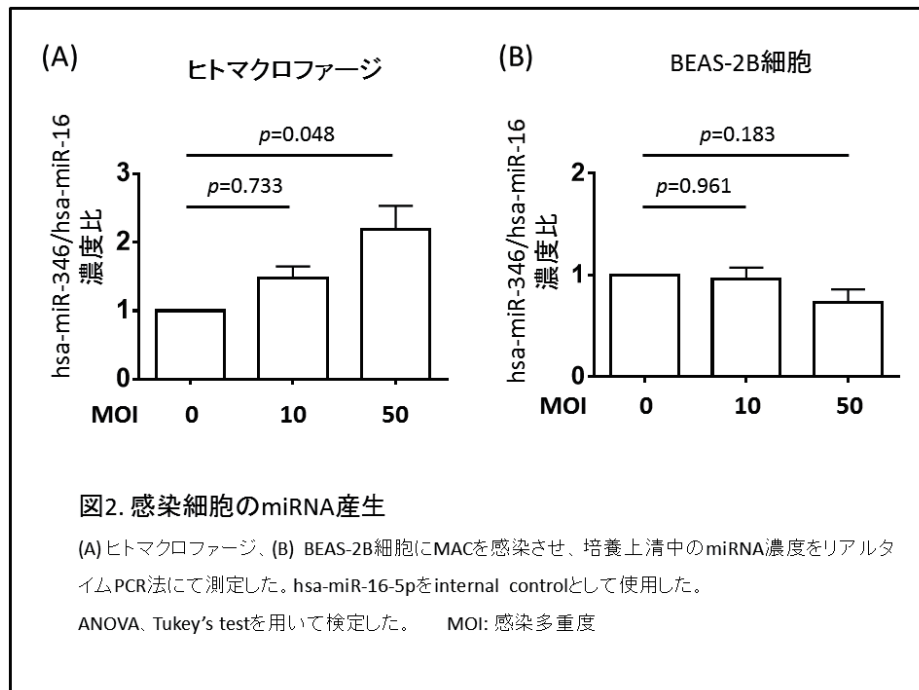
マッチした健常者（健常者群）16名の血清を用いて、5種類の肺MAC症関連miRNA候補の血清中の濃度をリアルタイムPCR法にて測定した。5種類の肺MAC症関連miRNA候補の中から、血清中の濃度が健常者群に比べて患者群で統計学的に有意に高いmiRNAとして、hsa-miR-346を抽出した（図1）。



2) 肺MAC症関連miRNAの産生

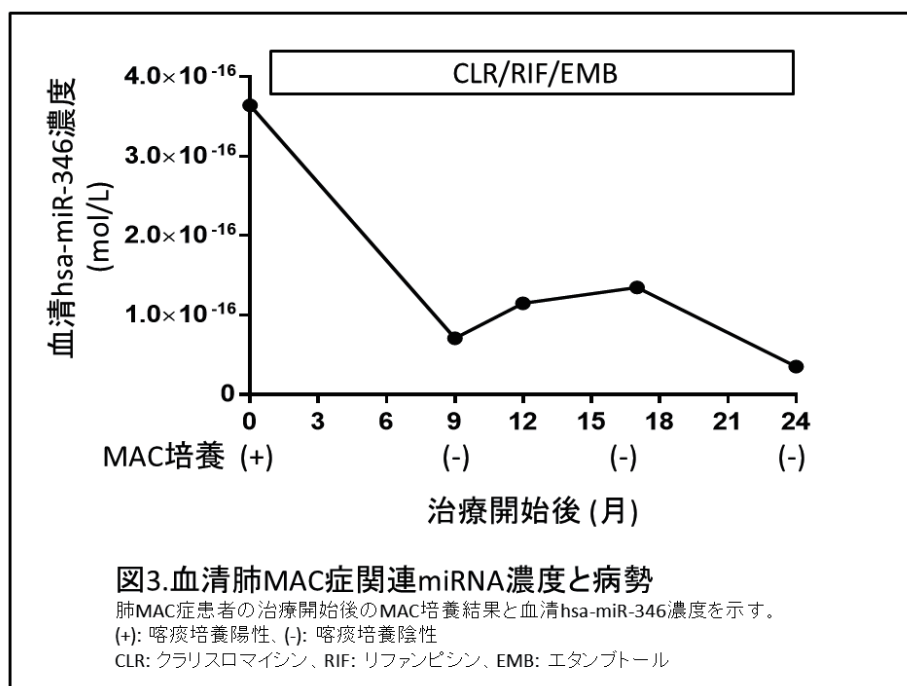
肺MAC症患者において、肺MAC症関連miRNAであるhsa-miR-346が宿主のどの感染細胞から産生されるかを検討した。ヒト末梢血単核球由来のマクロファージ、ヒト気管上皮細胞株のBEAS-2B細胞にそれぞれMAC104株を感染させ、リアルタイムPCR法を用いて培養上清中の

hsa-miR-346濃度を測定した。未感染マクロファージと比べ、MAC感染マクロファージにおいて、上清中のmiR-346濃度が有意に高かった(図2)。



3) 血清肺MAC症関連miRNA濃度と病勢の相関

症例は55歳の女性で、胸部異常陰影と少量の喀痰を主訴として来院した。複数回の喀痰培養検査よりMACを検出し、肺MAC症と診断された。しばらく無治療で経過をみていたが、



排菌陽性が続き、まれに血痰も認めたため、肺MAC症に対する治療を開始した。治療開始後、喀痰培養は陰性化した。それと同時に血清miR-346濃度は治療開始前に比べ、治療開始後低下した(図3)。

考 察

本研究の結果より、MACがマクロファージに感染し、細胞外にhsa-miR-346が分泌され、その一部が末梢血中を循環している可能性が示唆された。また、疾患活動性の変化に伴い、血清hsa-miR-346濃度が変化する可能性も示唆された。今後、疾患活動性との関連性を更に評価し、hsa-miR-346のバイオマーカーとしての有用性を検討していく。

肺MAC症の病態におけるhsa-miR-346の役割は不明である。炎症性腸疾患では、細菌感染した腸内マクロファージの活性化に伴い、miR-346・ビタミンDを介し、腸管上皮細胞のアポトーシスが誘導される、という報告がある⁽²⁾。肺MAC症でも同様に、MACに感染した肺泡マクロファージの活性化に伴い、miR-346を介した気道上皮細胞のアポトーシスが誘導され、気管支拡張などの肺MAC症の典型的な病理像が出現する可能性がある。今後更に、基礎研究、臨床研究を実施し、検討を重ねていく。

要 約

hsa-miR-346が、肺MAC症の病態に関わるmiRNAである可能性、肺MAC症のバイオマーカーとなりうる可能性、が示唆された。

文 献

1. Singh PK, Singh AV, Chauhan DS. Current understanding on micro RNAs and its regulation in response to Mycobacterial infections. J Biomed Sci. 20: 14; 2013.
2. Chen Y, Du J, Zhang Z, Liu T, Shi Y, Ge X, Li YC. MicroRNA-346 mediates tumor necrosis factor α -induced downregulation of gut epithelial vitamin D receptor in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 20: 1910-8; 2014.