

子宮内膜症の病態形成におけるマイクロ RNA の役割

大分大学医学部地域医療支援システム・産婦人科分野 教授 奈須 家栄

はじめに

子宮内膜症は生殖年齢の女性の 3-10%に発生するエストロゲン依存性腫瘍である[1, 2]。主症状である慢性骨盤痛や月経痛などの疼痛と不妊症は患者の quality of life を著しく損なう[2, 3]。

これまでの研究から、子宮内膜症細胞は正所性子宮内膜細胞と比較して、増殖能、アポトーシス抵抗性、細胞接着能、細胞外マトリックス収縮能、免疫応答能などの様々な細胞機能において特異性を有することが分かってきたが[4-7]、その本態はいまだ不明である。

近年、癌や炎症性疾患など様々な疾患の発症にエピジェネティクスの異常が関与していることが明らかとなっている。子宮内膜症においても、その発症と関連性が深いと考えられている遺伝子のメチル化やヒストン修飾による遺伝子発現の異常、マイクロ RNA の発現異常が報告され、病態解明の手掛かりとなることが期待されている[8-10]。

本稿では、子宮内膜症におけるエピジェネティクス異常の1つとして、マイクロ RNA の発現異常を取り上げ、子宮内膜症の病態形成における役割について概説する。

Key words: 子宮内膜症, エピジェネティクス, マイクロ RNA

子宮内膜症におけるマイクロ RNA の発現異常

マイクロ RNA は約 22 塩基の non-coding RNA で、エピジェネティクス機構の1つとして機能する[11]。マイクロ RNA は mRNA に結合して mRNA の分解やタンパク質の翻訳を調節することにより、DNA の塩基配列の改変を伴わずに遺伝情報の発現制御を行う。ヒトの全遺伝子の 50-60%、蛋白質をコードする遺伝子の約 30%がマイクロ RNA による転写後調節を受けている[12, 13]。1つのマイクロ RNA は数十の遺伝子を標的として、発生、分化、増殖、代謝、免疫、癌化などの様々な細胞機能を調節する[11, 13]。

子宮内膜症においても、種々のマイクロ RNA の発現異常が報告されている(表 1) [9, 14-18]。いずれの報告においても子宮内膜症におけるマイクロ RNA の発現異常を認めているが、抽出されたマイクロ RNA の多くは一致しておらず、個々のマイクロ RNA に関する詳細な検討が必要である。

表1. 子宮内膜症におけるマイクロRNAの発現異常に関する報告

報告者	対象	子宮内膜症で増加	子宮内膜症で減少
Burney et al. [14]	子宮内膜症患者の子宮内膜組織 正常子宮内膜組織	miR-9, miR-9*, miR-34b*, miR-34c-3p, miR-34c-5p, miRPlus_42 780	なし
Ohlsson Teague et al. [15]	卵巣子宮内膜症性嚢胞組織 同一症例の正所性子宮内膜組織	miR-1, miR-29c, miR-99a, miR-99b, miR-100, miR-125a, miR-125b, miR-126, miR-143, miR-145, miR-150, miR-194, miR-223, miR-365	miR-20a, miR-34c, miR-141, miR-142-3p, miR-196b, miR-200a, miR-200b, miR-424
Filigheddu et al. [16]	卵巣子宮内膜症性嚢胞組織 同一症例の正所性子宮内膜組織	miR-1, miR-28, miR-29b/c, miR-30e-3p, miR-30e-5p, miR-34a, miR-99a, miR-100, miR-101, miR-126, miR-130a, miR-143, miR-145, miR-148a, miR-150, miR-186, miR-199a, miR-202, miR-221, miR-299-5p, miR-365, miR-368, miR-376a, miR-379, miR-411, miR-493-5p	miR-17-5p, miR-20a, miR-25, miR-93, miR-106a, miR-106b, miR-130b, miR-182, miR-132, miR-183, miR-196b, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-375, miR-425-5p, miR-486, miR-503, miR-638, miR-663, miR-671, miR-768-3p, miR-768-5p
Hawkins et al. [17]	卵巣子宮内膜症性嚢胞組織 正所性子宮内膜組織	miR-29c, miR-100, miR-193a-3p, miR-193a-5p, miR-202, miR-485-3p, miR-509-3-5p, miR-574-3p, miR-708, miR-720	miR-10a, miR-34c-5p, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-375, miR-429, miR-449b, miR-504, miR-873
Abe et al. [9]	卵巣子宮内膜症性嚢胞間質細胞 正常子宮内膜間質細胞	miR-100, miR-132*, miR-210, miR-181a	miR-29b, miR-196b, miR-199a-3p, miR-199b-5p, miR-214, miR-424, miR-503 miR-455-3p
Braza-Boyls et al. [18]	卵巣子宮内膜症性嚢胞組織 子宮内膜症腹膜病変 同一症例の正所性子宮内膜組織 正常子宮内膜組織	miR-29c, miR-138, miR-202, miR-411, miR-411*, miR-424	miR-16, miR-373*, miR-449b*, miR-556-3p, miR-556-3p, miR-636, miR-935

子宮内膜症の病態形成におけるマイクロRNAの役割

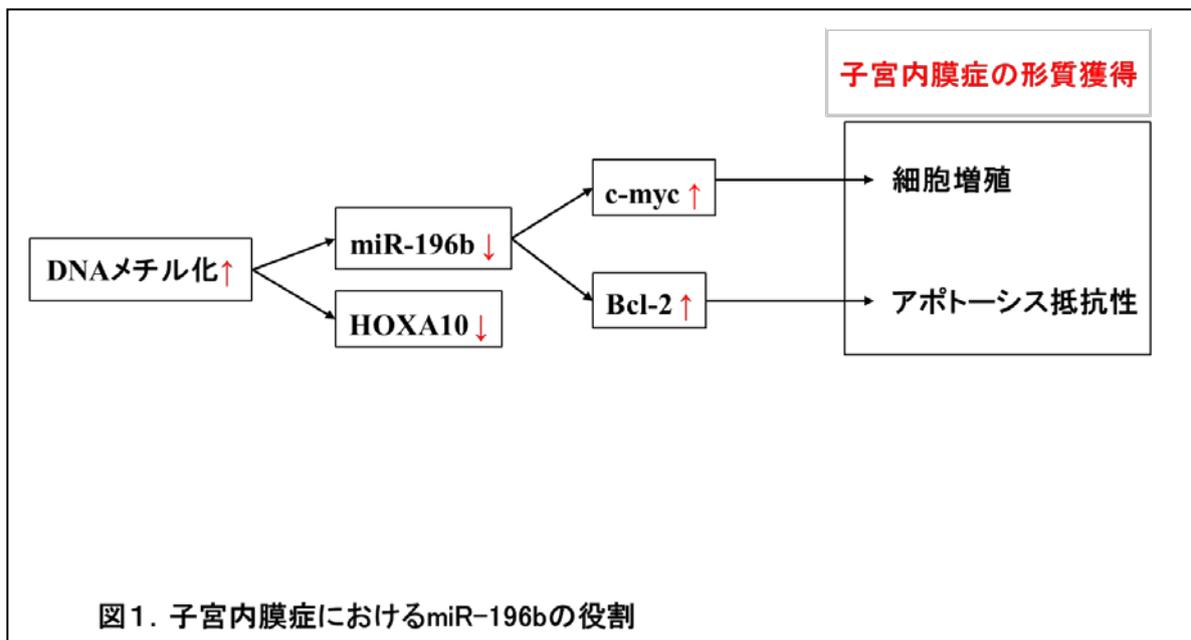
我々は、正常子宮内膜間質細胞と比較して子宮内膜症間質細胞で発現量の差が認められるマイクロRNAについて、マイクロRNAマイクロアレイを用いた網羅的解析により抽出した[9]。その結果、子宮内膜症間質細胞において発現が減少している8つのマイクロRNAと発現が増加している4つのマイクロRNAを同定した(表2)。抽出されたマイクロRNAのうち、miR-196b、miR-503、miR-210について、子宮内膜症の病態形成における役割について検討したところ、いずれのマイクロRNAも子宮内膜症の形質獲得に関与することが明らかとなった(図1-3)[9, 19, 20]。

表2. 子宮内膜症間質細胞において発現異常を認めるマイクロRNA群 [9]

A. 子宮内膜症間質細胞で発現が減少	
Systemic name	Fold change
hsa-miR-29b	0.48
hsa-miR-196b	0.29
hsa-miR-199a-3p	0.41
hsa-miR-199b-5p	0.08
hsa-miR-214	0.46
hsa-miR-424	0.26
hsa-miR-455-3p	0.49
hsa-miR-503	0.22
B. 子宮内膜症間質細胞で発現が増加	
Systemic name	Fold change
hsa-miR-100	3.57
hsa-miR-132*	2.17
hsa-miR-181a	2.16
hsa-miR-210	4.30

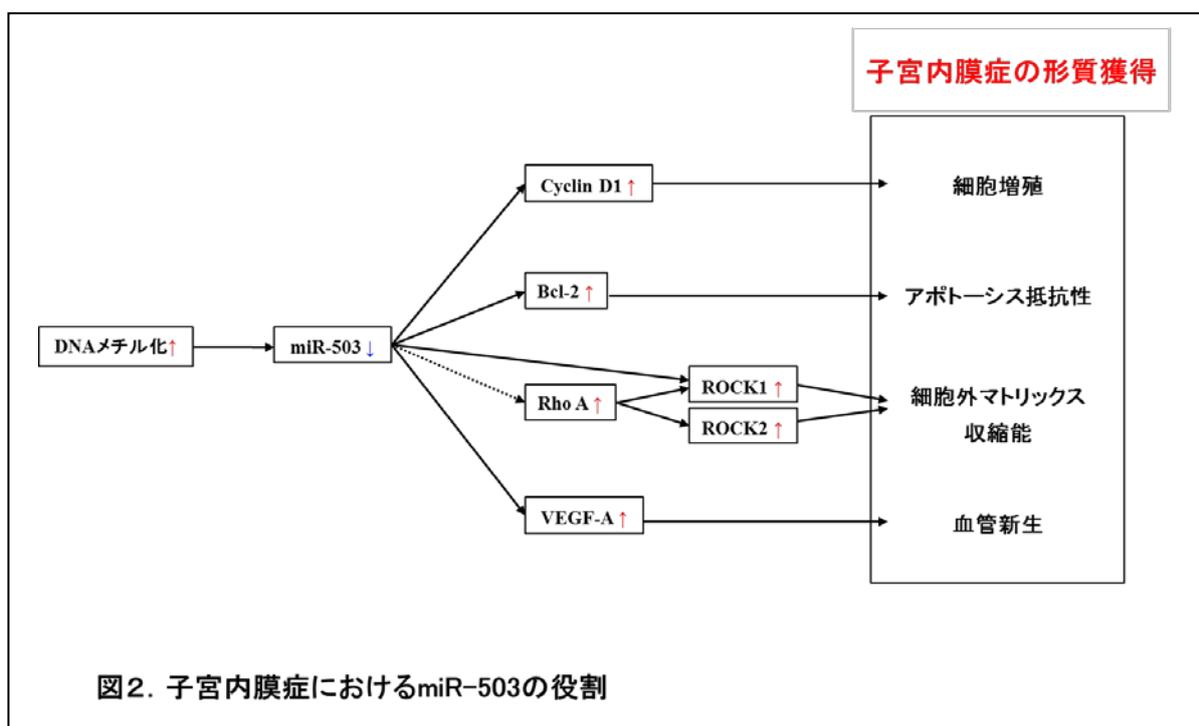
子宮内膜症における miR-196b の機能解析

子宮内膜症間質細胞で発現が抑制されている miR-196b について機能解析を行った[9]。その結果、c-myc および B-cell lymphoma/leukemia (Bcl)-2 は miR-196b の標的因子であり、子宮内膜症間質細胞における c-myc および Bcl-2 の発現増加は miR-196b の減少によるものと考えられた(図 1)。また、miR-196b の発現減少により、子宮内膜症間質細胞の細胞増殖は亢進し、アポトーシス抵抗性になると考えられた。さらに、子宮内膜症間質細胞における miR-196b の発現減少は miR-196b 遺伝子のメチル化により生じていることが分かった。



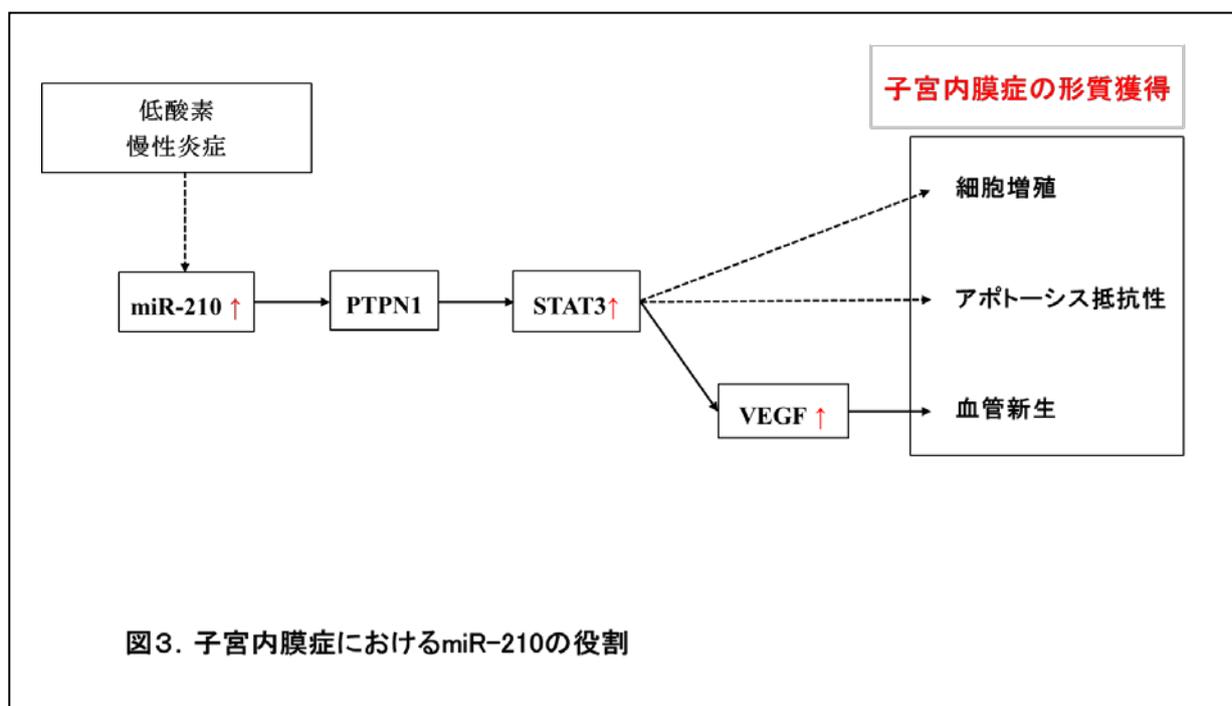
子宮内膜症における miR-503 の機能解析

子宮内膜症間質細胞で発現が抑制されている miR-503 について機能解析を行った[20]。その結果、miR-503 の減少は cyclin D1、Bcl-2、Ras homology (Rho) A-Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase (ROCK)経路、vascular endothelial growth factor (VEGF)-A の発現を増強することにより、細胞増殖、アポトーシス抵抗性、細胞外マトリックス収縮能、血管新生を促すと考えられた(図 2)。さらに、子宮内膜症間質細胞における miR-503 の発現減少は miR-503 遺伝子のメチル化により生じていることが分かった。



子宮内膜症における miR-210 の機能解析

子宮内膜症間質細胞で発現が増強している miR-210 の役割について機能解析を行った [19]。miR-210 は protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1 (PTPN1)-signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 経路を介して、VEGF をはじめとする因子を制御することが分かった。miR-210 は正常子宮内膜間質細胞の細胞増殖、アポトーシス抵抗性、VEGF 産生を増強することにより、子宮内膜症の形質獲得に関与すると考えられた(図 3)。



おわりに

マイクロ RNA の発現異常は子宮内膜症に特徴的な形質の獲得に深く関与していると考えられる。マイクロ RNA に関する研究は、新たな視点から子宮内膜症の病態を解明する一助となると思われる。現在、マイクロ RNA の機能を阻害する薬剤の開発が進んでいるが、子宮内膜症の治療薬としても応用されることが期待される。

【参考文献】

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004; 81: 1441-1446.
3. Farquhar CM. Extracts from the “clinical evidence”. *Endometriosis. BMJ* 2000; 32: 1449-1452.
4. Nishida M, Nasu K, Fukuda J, Kawano Y, Narahara H, Miyakawa I. Down-regulation of interleukin-1 receptor type 1 expression causes the dysregulated expression of CXC chemokines in endometriotic stromal cells: a possible mechanism for the altered immunological functions in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5094-5100.
5. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Narahara H. Mevalonate-Ras homology (Rho)/Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase (ROCK)-mediated signaling pathway as a therapeutic target for the treatment of endometriosis-associated fibrosis. *Curr Signal Transduct Ther* 2010; 5: 141-148.
6. Adachi M, Nasu K, Tsuno A, Yuge A, Kawano Y, Narahara H. Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic stromal cells: a possible mechanism involved in the pathogenesis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 85-88.
7. Nasu K, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, Takai N, Narahara H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* 2011; 18: 206-218.
8. Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H, Furukawa Y, Abe W, Moriyama M, Narahara H. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: Epigenetics as the pathogenesis, biomarker, and therapeutic target. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 683-695.
9. Abe W, Nasu K, Nakada C, Kawano Y, Moriyama M, Narahara H. miR-196b targets c-Myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2013; 28: 750-761.
10. Nasu K, Kawano Y, Kai K, Aoyagi Y, Abe W, Okamoto M, Narahara H. Aberrant histone modifications in endometriosis. *Front Biosci* 2014; 19: 1215-1226.

11. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297.
12. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA* 2005; 11: 1753-1761.
13. Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene* 2006; 25: 6163-6169.
14. Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN, Lessey BA, Giudice LC. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 625-631.
15. Ohlsson Teague EMC, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, Perry N, Wagaarachchi P, Robertson SA, Print CG, Hull ML. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 265-275.
16. Filigheddu N, Gregnanin I, Porporato PE, Surico D, Perego B, Galli L, Patrignani C, Graziani A, Surico N. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J Biomed Biotech* 2010; 2010: 369549.
17. Hawkins SM, Creighton CJ, Han DY, Zariff A, Anderson ML, Gunaratne PH, Matzuk MM. Functional microRNA involved in endometriosis. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 821-832.
18. Braza-Boïls A, Marí-Alexandre J, Gilabert J, Sánchez-Izquierdo D, España F, Estellés A, Gilabert-Estellés J. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum Reprod* 2014; 29: 978-988.
19. Okamoto M, Nasu K, Abe W, Aoyagi Y, Kawano Y, Kai K, Moriyama M, Narahara H. Enhanced miR-210 expression promotes the pathogenesis of endometriosis through activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Hum Reprod* 2015; 30: 632-641.
20. Hirakawa T, Nasu K, Abe W, Aoyagi Y, Okamoto M, Kai K, Takebayashi K, Narahara H. miR-503, a microRNA epigenetically repressed in endometriosis, induces apoptosis and cell-cycle arrest and inhibits cell proliferation, angiogenesis, and contractility of human ovarian endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2016; 31: 2587-2597.