

Circulating extracellular vesicle-encapsulated microRNA as screening biomarkers for intraductal papillary mucinous neoplasm

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-04-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 雄紀 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000350

論文内容要旨

しめい 氏名	さとう ゆうき 佐藤 雄紀
学位論文題名	Circulating extracellular vesicle-encapsulated microRNA as screening biomarkers for intraductal papillary mucinous neoplasm (血中細胞外小胞 microRNA による膵管内乳頭状粘液性腫瘍の良悪性診断法の開発)
<p>(背景) 膵管内乳頭状粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) は膵癌の高危険群として知られている。IPMN に発生する膵癌の早期発見・治療が可能となれば、膵癌の予後改善に繋がり、精度の高いスクリーニング法の確立が望まれる。microRNA (miRNA) は 18-25 塩基長からなる non-coding RNA であり、遺伝子発現の制御により悪性腫瘍の発生や進行に関与することが知られている。</p> <p>(目的) 本研究では、IPMN と IPMN 由来膵癌との鑑別、スクリーニングに有用な血中細胞外小胞 microRNA (extracellular vesicle-encapsulated microRNA: EV-miRNA) の同定を目的とした。</p> <p>(方法) 初めに候補 EV-miRNA の選定を行った。手術検体により病理診断が確定した IPMN 2 例と IPMN 由来浸潤癌 (IPMC) 2 例、及び非腫瘍対照 4 例の EV-miRNA を抽出し、2588 個の mature miRNA 用プローブを搭載している miRNA microarray を用いて EV-miRNA の発現を解析した。結果、IPMN と比較し、発現が 1.5 倍以上に変化している EV-miRNA を選択した。Microarray の結果を確認するため、患者血液より細胞外小胞で miRNA を抽出し digital PCR も施行した。hsa-miR-22-3p、hsa-miR-4539、hsa-miR-6132 の 3 つの miRNA が、IPMC で有意に発現が増加していた。この結果を踏まえ、サンプル数を IPMC 11 名、良性 IPMN 27 名、非腫瘍対照 21 名に増やし、結果の再現性・妥当性の確認を行った。</p> <p>(結果) EV-miRNA-22、-4539、-6132 は、IPMC と IPMN 群において対照群より発現が亢進していた。EV-miRNA-4539 では有意差があった (P-value = 0.004)。IPMN と IPMC の間では、CA19-9 と、EV-miRNA-6132 で有意差を認めた (それぞれ P-value = 0.01、0.007)。ROC 解析では、EV-miRNA-4539 が area under curve (AUC) 0.72 でコントロールと IPMNs を識別することができた。更に、AUC 0.77 で EV-miRNA-6132 が、AUC 0.74 で CA19-9 が IPMNs のなかから IPMC を識別するマーカーとなりうると示された。</p> <p>(結論) EV-miRNA は良悪性 IPMN を拾い上げるマーカーとなることが示された。</p>	

学位論文審査結果報告書

令和3年2月9日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 佐藤 雄紀

学位論文題名

Circulating extracellular vesicle-encapsulated microRNA as screening biomarkers for intraductal papillary mucinous neoplasm

(血中細胞外小胞 microRNA による膵管内乳頭状粘液性腫瘍の良悪性診断法の開発)

膵管内乳頭状粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) は、膵疾患の中でも少なくなく、膵癌の高危険群として知られている。しかし、IPMN および IPMN に発生する膵癌のバイオマーカーは未だ確立されていない。このような背景のもと、本研究の目的は、末梢血中細胞外小胞に着目し、IPMN および IPMN 由来膵癌 (IPMC) の診断・スクリーニングに有用な血中細胞外小胞内 microRNA (extracellular vesicle-encapsulated microRNA: EV-miRNA) の同定することである。

初めに候補 EV-miRNA の選定を行った。手術検体により病理診断が確定した IPMN 2 例と IPMC 2 例、及び非腫瘍対照 4 例の EV-miRNA を抽出し、2588 個の mature miRNA 用プローブを搭載している miRNA microarray を用いて EV-miRNA

の発現を解析した。その中から、hsa-miR-22-3p、hsa-miR-4539、hsa-miR-6132 の 3 つの miRNA が IPMN あるいは IPMC と関連していることを見出した。さらに、IPMC 11 例、良性 IPMN 27 例、非腫瘍対照 21 例に対して、結果の再現性・妥当性の確認を行った。

その結果、EV-miRNA-4539 が IPMN を識別する (AUC = 0.72) こと、EV-miRNA-6132 が、IPMN のなかから IPMC を識別する (AUC = 0.77) ことが示された。これらは既存の CA19-9 などの検査値よりも優れた識別力を持つことを示した。

本研究で、末梢血中 EV-miRNA は IPMN および IPMC のマーカーとなることが示され、早期発見や診断などの非侵襲的な検査法になることが期待される。このような microRNA はこれまでに報告されておらず、新たな知見を示すものでオリジナリティーがあり、学位に値すると考える。

論文審査委員	主査	丸橋	繁
	副査	橋本	優子
	副査	徳田	恵美