

論文内容要旨

Circulating microRNA/isomiRs as novel biomarkers of
esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌新規バイオマーカーとしての血中マイクロ
RNA/isomiR(アイソミア)の検討)

PLoS One, 15(4):e0231116, 2020.

主指導教員：岡田 守人教授
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：栗井 和夫教授
(医系科学研究科 放射線診断学)

副指導教員：浜井 洋一講師
(広島大学病院 消化器外科)

伊富貴 雄太

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

本研究では、血液中に存在するマイクロ RNA(miR)とその類似体である isomiR が食道扁平上皮癌の新規バイオマーカーとなり得るかを検討した。

マイクロ RNA はタンパク質をコードしない、19-25 塩基対からなる small RNA の一つで、メッセンジャー RNA に作用することで遺伝子発現を制御している。腫瘍細胞由来の miR は血液中にエクソソームに内包された形で運搬され、腫瘍の進展、転移に有利な状態を作り出すと考えられている。癌患者と健常者では miR の発現プロファイルが異なることから診断バイオマーカーとしての有用性が多く報告されている。近年次世代シーケンサー (NGS) 研究の発展によりマイクロ RNA と近似した塩基配列をもつ isomiR の存在が明らかにされた。血液中にも豊富に存在する isomiR は各癌腫の新規バイオマーカーとして注目されているが、実際の報告はまだほとんどない。今回我々は NGS 解析により同定された血中 miR と isomiR が食道扁平上皮癌 (ESCC) の新規バイオマーカーとなり得るかを検討した。

研究の概要としては ESCC 患者から採取した血清検体と年齢、性別をマッチさせた健常者 (HC) 検体から small RNA を抽出し、その発現の差異を評価した。異なる集団でバイオマーカーの定義を満たす複数の miR/isomiR を組み合わせた診断パネルを作成した。

最初の検討では ESCC18 例と HC12 例を比較した (第 1 群)。次に異なる ESCC30 例と HC30 例で第 1 群での候補が再現性をもってバイオマーカーの定義を満たすかを検討した (第 2 群)。その結果、9 つ miR と 15 つの isomiR で再現性が確認された。多変量解析の結果から 24 の候補のうち miR-30a-5p、isomiR-574-3p (3' deletion A)、isomiR-205-5p (3' deletion G) の 3 つを用いて診断パネルを作成した。診断パネルから計算されるパネルインデックスは ESCC 群で HC 群より有意に高値であった (13.3 ± 8.9 vs. 3.1 ± 1.3 , $p < 0.001$)。第 1 群、2 群を合わせた集団で ESCC を予測する ROC 曲線の AUC は 0.95 で感度 93.8%、特異度 81%であった。この診断パネルの有用性を異なる患者群 (ESCC18 例、HC18 例; 第 3 群) で検証したところ感度 88.9%、特異度 72%であった。

同時期に採取した食道腺癌、食道高度異形成の患者ではパネルインデックスはそれぞれ 6.2 ± 4.5 、 4.2 ± 1.7 であり ESCC 群より有意に低く、HC 群と有意差を認めなかった。

治療後も血清検体が採取されていた 22 例においてパネルインデックスは低下している傾向を認めた (治療前 11.6 ± 11.5 vs 6.2 ± 5.6 , $p = 0.03$)。

以上の結果から NGS により検出される血中 miR と isomiR を組み合わせることで食道扁平上皮癌新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。