

論文内容要旨

Increased plasma miR-370-3p expression in poor-outcome patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

(予後不良の膵癌患者における血漿中 miR-370-3p 発現の増加)

Pancreatology,2023,in press.

主指導教員：高橋 信也教授

(医系科学研究科 外科学)

副指導教員：上村 健一郎准教授

(医系科学研究科 外科学)

副指導教員：岡田 守人教授

(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科学)

原田 拓光

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景と目的】 Circulating microRNA(miR)は様々な癌における非侵襲的な診断、予後予測バイオマーカーとして着目されている。膵癌において予後予測バイオマーカーとしてCA19-9は有用であるが、ルイス抗原陰性患者の存在もあり全ての患者に適応できるものではなく、新たなバイオマーカーが必要とされている。本研究は、膵癌患者の術前血漿中のmiRを検索し、候補バイオマーカーの予後予測バイオマーカーとしての有用性を検討することを目的とした。

【方法】 2006年11月から2020年1月に広島大学消化器外科で膵癌に対して膵頭十二指腸切除術を施行し、化学療法を含む術前治療を施行していない患者120例を対象とした。手術直前に採取した血漿を使用した。全患者を全生存期間(OS)に基づいて、二つに分類した(OS>18ヶ月以上とOS<18ヶ月以下)。候補バイオマーカーとなるmiRを選別するため、次世代シーケンサーを用いて7例の膵癌患者の血漿中miRを解析した。次に、検証として、リアルタイムPCRを用いて膵癌患者113例の血漿中の候補バイオマーカーmiRの発現量を解析した。ROC解析を用いて予後予測バイオマーカーとしての有用性を評価した。miRの発現の程度と臨床病理学的因子との関連および予後との関連を統計学的手法を用いて検討した。

【結果】 次世代シーケンサーの解析では、miR-370-3pが予後不良群において有意に増加を認めた(p=0.028)。リアルタイムPCRでの検証において、miR-370は予後不良群において有意に増加を認めた(p=0.005)。ROC解析ではmiR-370-3p上昇の予後予測に対する感度は75%、特異度は58%であった。miR-370-3p上昇と臨床病理学的因子の関連では、miR-370-3p上昇群では、リンパ節転移(p=0.028)に有意な相関を認めた。予後についての解析では、全113例における観察期間中央値は40ヶ月(2-149ヶ月)であった。miR-370-3p上昇群と非上昇群と比較すると、生存期間中央値16.7ヶ月 vs. 59.9ヶ月(p<0.001)、無再発生存期間中央値12.2ヶ月 vs. 37.7ヶ月(p<0.001)で、有意にmiR-370-3p上昇群で予後不良であった。予後因子に関しては、全患者における全生存期間の多変量解析では、腫瘍径(30mm以上)(p=0.021)、miR-370-3pの上昇(p=0.002)、切除可能分類(p=0.034)が独立した増悪因子であった。無再発生存期間における多変量解析では腫瘍径(30mm以上)(p=0.021)、miR-370-3pの上昇(p=0.004)が独立した増悪因子であった。

【結語】 膵癌患者における血漿中のmiR-370-3pの上昇は独立した予後不良因子であった。miR-370-3pの上昇とリンパ節転移には相関があることが示された。本研究によりmiR-370-3pの上昇が、膵癌における悪性度の上昇に関連があることが示唆された。