

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	原田 拓光
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授 有廣 光司	印	
審査委員	教授 松浦 伸也		
審査委員	講師 味八木 茂		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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、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。</p> <p>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、二つの群に分類した (OS&gt;18 カ月以上を予後良好群と OS&lt;18 カ月以下を予後不良群)。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。</p> <p>次世代シーケンサーの解析では、miR-370-3p を含む 15 種類の miR が予後不良群において有意に増加を認めた (<math>P=0.028</math>)。その中で miR-370-3p のみが、予後良好群に対して予後不良群において 2 倍以上の発現量を認めた。よって miR-370-3p を候補バイオマーカー miR に選定した。リアルタイム PCR での検証において、miR-370-3p は予後不良群において有意に増加を認めた (<math>P=0.005</math>)。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%、AUC は 0.668 であった。血漿中の miR-370-3p 発現と臨床病理学的因子の関連では、血漿中 miR-370-3p 上昇とリンパ節転移 (<math>P=0.028</math>) 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 カ月 (2-149 カ月) 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 カ月 vs. 59.9 カ月 (<math>P&lt;0.001</math>)、無再発生存期間中央値 12.2 カ月 vs. 37.7 カ月 (<math>P&lt;0.001</math>) 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) (<math>P=0.021</math>)、miR-370-3p の上昇 (<math>P=0.002</math>)、切除可能分類 (<math>P=0.034</math>) 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) (<math>P=0.021</math>)、miR-370-3p の上昇 (<math>P=0.004</math>) が独立した増悪因子であった。</p> <p>miR-370 の発現異常は様々な癌腫における遺伝子発現の調節異常を起こし、多くの疾患に関与していることが報告されている。本研究は、miR-370-3p は膵癌において腫瘍の病勢を進行させる役割を持つ可能性があることを示唆した。Lo らは、胃癌において腫瘍組織と血漿中において miR-370 の発現上昇を認め、血漿中 miR-370 の上昇が病期の進行度と関連することを報告している。また、乳癌において</p>			

も、腫瘍組織と血清中において miR-370 発現の上昇を認め、血清中の miR-370 上昇がリンパ節転移と病期進行度に関連すると報告されている。一方で、肝細胞癌では腫瘍組織中の miR-370 発現は減少し、miR-370 の減少が生存期間の短縮に関連するとの報告もある。このように癌腫によっては miR-370 が腫瘍に対して抑制的な役割を示すとの報告もある。この不一致は、miR-370 の作用は腫瘍によって異なっていることが示唆された。

miR-370 の標的遺伝子は多く報告されている。胃癌において miR-370 は *TGF $\beta$ -R* や *FOXO-1* に作用するとされている。また、*FOXO-1* は前立腺癌において miR-370 の標的遺伝子とされている。膀胱癌において、miR-370 の機能や標的遺伝子に関する報告は少なく、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

本研究では、膀胱癌において血漿中の miR-370-3p 発現上昇がリンパ節転移と関連することを示した。Mao らは、乳癌において血清中の miR-370-3p 発現上昇がリンパ節転移と関連すると報告しており、miR-370-3p は *FBLN5* を標的として NF- $\kappa$ B 伝達回路を促進させると報告している。膀胱癌においても同様の機序が関係しているかもしれないが、血漿中の miR-370-3p 発現上昇とリンパ節転移の関連についてはさらなる検証が必要であると考えられた。

本研究により、膀胱癌患者における血漿中の miR-370-3p の上昇が独立した予後不良因子であることが示された。さらには、血漿中の 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。以上の結果から、本論文は血漿中の miR-370-3p 発現が、膀胱癌における新規予後予測バイオマーカーとなりうる可能性を示し、膀胱癌患者における術前の予後予測、適切な治療法選択に寄与する可能性がある。よって審査委員会全員は、本論文が原田拓光に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。