

塚本大空 論文内容の要旨

主 論 文

Identification of Endometrioid Endometrial Carcinoma-associated microRNAs in Tissue and Plasma

組織および血漿における子宮体癌関連 microRNAs の同定

塚本大空、三浦清徳、三嶋博之、阿部修平、金内優典、
東島愛、三浦生子、木下晃、吉浦孝一郎、増崎英明

Gynecologic Oncology • 132 巻 3 号 715 - 721 2014 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：増崎英明教授)

緒 言

近年、悪性腫瘍特異的に発現する microRNAs (miRNAs) の存在が知られ、その一部は分子腫瘍マーカーとして臨床応用されつつある。子宮体癌組織において正常子宮内膜組織と比較して有意な発現量の増減を認める miRNAs は、子宮体癌の存在を血漿で検出する非侵襲的な分子腫瘍マーカーになりうると考えられる。

対象と方法

まず、子宮体癌の同一症例より血液、子宮体癌組織および正常子宮内膜組織を採取し、各々より miRNAs を抽出した。次世代シーケンシング法を用いて各検体の miRNAs の発現量を網羅的にスクリーニングし、白血球では発現しておらず、子宮体癌組織において正常子宮内膜組織と比較して有意な発現量の増減を認める miRNAs を子宮体癌特異的 miRNAs 候補とした。ついで、これら候補 miRNAs の子宮体癌組織 28 例および正常子宮内膜組織 14 例における発現量を定量 RT-PCR 法を用いて比較することで子宮体癌特異的 miRNAs を選定した。さらに、子宮体癌患者 12 例の子宮摘出術前および術後の血漿における子宮体癌特異的 miRNAs の流入量と、対照 12 例におけるそれとを定量 RT-PCR 法を用いて比較した。これらの実験で同定された組織および血漿における子宮体癌特異的

miRNAs に関して、子宮体癌の臨床像（臨床進行期、病理組織像、リンパ節転移の有無および再発の有無）との関連を推計学的に検討した。また receiver operating characteristic curve (ROC 曲線) を用いて子宮体癌の診断における子宮体癌特異的 miRNAs の精度を評価した。

結 果

まず miRNAs の網羅的スクリーニングにより 11 種類の子宮体癌特異的 miRNAs 候補が選出された。ついで、子宮体癌特異的 miRNAs 候補の検討から 8 種類の子宮体癌特異的 miRNAs が選定された(子宮体癌組織で発現量増加; miR-499、miR-135b および miR-205、子宮体癌組織で発現量減少; miR-10b、miR-195、miR-30a-5、miR-30a-3p および miR-21)。さらに、これら 8 種類の子宮体癌特異的 miRNAs の血漿中への流入量を比較したところ、対照と有意差を認めた miRNAs は 4 種類であった(子宮体癌患者血漿で流入量増加; miR-135b、miR-205、子宮体癌患者血漿で流入量減少; miR-30a-3p、miR-21)。このうち miR-135b、miR-205 および miR-30a-3p は子宮体癌患者の子宮摘出術後の血漿では術前の血漿と比較し、流入量が有意に減少していた。子宮体癌特異的 miRNAs と臨床像との関連については、子宮体癌組織における miR-499 の発現量は、臨床進行期 IA 期かつ病理組織像 Grade1 の 7 例において、それ以外の 21 例より有意に減少していた。また miR-205 の発現量は、病理組織像 Grade3 の 2 例において、Grade1 ないし Grade2 の 26 例より有意に増加していた。子宮体癌患者の血漿における miR-21 の流入量は、臨床進行期 IA 期かつ病理組織像 Grade1 の 4 例において、それ以外の 8 例より有意に減少していた。一方で、いずれの子宮体癌特異的 miRNA においてもリンパ節転移の有無と再発の有無との関連は認めなかった。ROC 曲線を用いた子宮体癌特異的 miRNAs に関する解析では、いずれの miRNA についても 1 種類を用いた場合と比較して、2 種類(miR-135b/miR-195、miR-135b/miR-30a-3p)を組み合わせる場合に、より高い精度で子宮体癌組織と正常子宮内膜組織を識別可能であった。また血漿においては、miR-135b と miR-205 が高い精度で子宮体癌患者群と対照群とを識別可能であった。

考 察

本研究において子宮体癌特異的 miRNAs が同定された。血漿中の子宮体癌特異的 miRNAs 定量化は、子宮体癌の存在を評価する非侵襲的な検査となりうる可能性が示唆された。また、子宮体癌特異的 miRNAs 値は子宮体癌の臨床進行期や病理組織像との関連を認め、高い精度で子宮体癌と対照とを識別可能であった。子宮体癌特異的 miRNAs の研究は子宮体癌を理解するための新しいツールとなりうる可能性があるものと考えられた。