（書式１２）

氏　　名	虻江（あぶえ）　誠（まこと）
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）　医科学　専攻
学位論文題目	膵癌診断における血漿中 microRNA-483-3p および-21 の発現測定の有用性に関する検討
論文審査委員	主査　教授　佐藤　賢一 教授　江川　新一　教授　菅原　明

論文内容要旨

【背景】
浸潤性膵管癌（以下、膵癌）は、発見時にはすでに進行した切除不能例であることが多く、予後不良の疾患とされている。予後を改善するためには早期発見につながる遺伝子の同定あるいは生物学的マーカーの開発が非常に重要である。一方、近年 miRNA（microRNA）が遺伝子発現の制御に関与することが明らかとなり、膵癌においても膵癌細胞に特異的に発現が上昇あるいは低下する miRNA が同定されてきている。MiRNA は、組織中のみならず、血液中にも安定して存在していることから、その発現値の測定が疾患の診断および予後予測に重要なバイオマーカーにつながる可能性を秘めている。
【目的】
今回我々は、浸潤性膵癌細胞に特異的に高発現する miRNA として同定した miR-483-3p とともに膵癌組織で高発現が報告されている miR-21 について血漿中で測定可能か、さらにその発現値の測定が膵癌診断に有用であるかを検討した。
【方法】
2011 年 4 月～2013 年 3 月までに組織学的に膵癌と診断された 32 例の血液検体を使用した。血漿から miRNA を含む RNA を抽出した後に TaqMan 法による RT-PCR 定量によってその発現を解析した。MiR-483-3p および miR-21 の発現値は miR-16 を対照とした比較 CT 法で算出し、健常群 30 例および IPMN（intraductal papillary mucinous neoplasm：膵管内乳頭粘液性腫瘍）群 12 例と比較検討した。
【結果】
検索した全例の血漿中で miR-483-3p および miR-21 の発現が確認された。 MiR-483-3p の発現値（平均値 ± 標準誤差）は、 膵癌群 16.50 ± 6.49、健常群 1.37 ± 0.11、IPMN 群 1.90 ± 0.39 であり、膵癌群において健常群および IPMN 群と比較し有意に上昇していた($P < 0.01$, $P < 0.05$)。同様に miR-21 の発現値は健常群 414.54 ± 44.7、IPMN 群 604.98 ± 79.66 に対して膵癌群 765.25 ± 64.59 であり、健常群と比べ膵癌群での発現が有意に上昇していたが（$P < 0.01$）、IPMN 群との比較では有意な差を認めなかった。ROC（receiver operating characteristic：受信者動作特性）解析におけるこの 2 つの miRNA の比較では、健常群に対する膵癌診断能については miR-21 が、IPMN に対する膵癌診断能においては miR-483-3p が高かった。MiRNA 発現と臨床病理因子との関連をみると、miR-483-3p と関連する因子は認めなかったが、miR-21 発現値は、進行した病期、リンパ節および肝転移例と相関を認めた。MiR-21 の高

発現群では低発現群と比較して有意に予後不良であった。
【結論】
血漿中の miR-483-3p および miR-21 値測定の膵癌診断への有用性並びに、各 miRNA の特異性を利用した鑑別診断や転移予測の可能性が示唆された。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博・医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題目　膵癌診断における血漿中 microRNA-483-3p および -21 発現測定の有用性に関する検討

所属専攻・分野名　医科学専攻　・　がん幹細胞学　分野

氏名　虻江　誠

当該論文は、膵癌および膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の発癌、進展過程における microRNA の生物学的考察に基づいた臨床応用の可能性を示唆する論文であり、血漿中の miR-483-3p が健常者や IPMN 患者と比較して膵癌患者で上昇していること、血漿中の miR-21 発現上昇が、肝転移と関連性が高いという新知見を示しており、新規性も高い。特に臨床検体として血液検体を用いており、比較的簡便な方法で検体を採取することが可能であることより、実臨床の場において広く応用できる可能性を有している。膵癌は非常に予後の不良な疾患である。本論文では、microRNA-483-3p が健常者あるいは IPMN 患者から発生する膵癌の早期発見の生物学的マーカーとして、また microRNA-21 が膵癌の遠隔転移診断や予後を予測するマーカーとしての役割が期待されることが示されている。さらに本文では microRNA による診断が、膵癌の早期診断にとどまらず、手術後の経過観察、不顕性肝転移の診断に至るまで広範囲にわたり応用できる可能性にも言及しており、今後の発展性および実用性を示した貢献性の高い内容となっている。この分野の発展によって得られる診断から治療に至るまでの臨床的恩恵ははかり知れない。このように臨床的に非常に重要な研究テーマの選択と優れた着眼点に加え、検体の処理、測定方法は適切かつ正確で統計学的解析に矛盾はなく、結果から導かれる考察もよくなされており、詳細な検討を行っている。本文には誤字や脱字はなく、図表は見やすい。引用文献も適切であり、本論文に重要な作用機序に関しても、標的遺伝子である SMAD4 との関係性を含めて十分に考察されている。また第一次審査に関する意見書に対しては適切な解答および修正がなされており、学位論文として十分に吟味・推敲した内容となっている。さらに基礎論文は既に査読性のある雑誌にもアクセプトされている。以上から十分に学位に値する論文と判断する。

よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。