

Title	Plasma miR-21 is a novel diagnostic biomarker for biliary tract cancer
Author(s)	岸本, 朋也
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34340">https://hdl.handle.net/11094/34340</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	岸本 朋也
論文題名 Title	Plasma miR-21 is a novel diagnostic biomarker for biliary tract cancer. (血漿中のmicroRNA-21は胆道癌における新規の診断バイオマーカーとなる)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>胆道狭窄症状を併存する胆道癌と良性胆道疾患との鑑別診断は临床上問題となることが少なくない。その要因として、CT、MRI、エコーなどの既存の画像診断のみでは鑑別が困難であること、現在胆道癌診断に用いられているCA19-9などの腫瘍マーカーの正診率が低いということ、また、内視鏡施行時やドレナージ施行時の細胞診による正診率も高くない、といったことなどが挙げられる。そこで新たな診断バイオマーカーの開発が必要とされている。</p> <p>近年、末梢血中を循環するmicroRNA（以下miR）が癌診断に有用との報告がなされつつある。これらの報告の中で最も多く報告されているのがmiR-21で、教室においてもこれまでに肝細胞癌におけるバイオマーカーとしての有用性を報告してきた。miR-21は既に多くのターゲット分子が同定されており、癌の発生や悪性化に関わるmicroRNAであることが分かっている。しかし胆道癌においてはバイオマーカーとしてのmicroRNAの報告はなされていない。本研究ではこのmiR-21に着目し、診断バイオマーカーとしての有用性を検討した。</p> <p>〔方法と成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、胆道癌細胞株3種（KMCH-1, CCLP, OCUG-1）ならびに正常細胞コントロールとしてヒト線維芽細胞株（HDF）を使用し、細胞内および培養上清中に分泌されるmiR-21の発現をqRT-PCR法で確認した。細胞内における発現はRNU48を内因性コントロールとし、培養上清における発現は線虫miR-39を外因性コントロールとして添加し測定した。細胞内における発現はCCLPを除く胆道癌細胞株においてHDFと比較して有意に高発現であった。また、培養上清における発現は全ての胆道癌細胞株においてHDFと比較して有意に高発現であった。</p> <p>次に凍結切除標本を用いて<i>in situ</i> hybridization法により癌組織内のmiR-21の発現と局在を確認した。癌部では非癌部と比較して高発現であり、その局在は癌細胞であった。</p> <p>続いて末梢血におけるmiR-21の発現を解析し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。対象は2004年から2011年に当院にて手術を施行した胆道癌症例94例で、健康人50例、良性胆道疾患23例をコントロール群とし、末梢血血漿よりRNAを抽出しmiR-21の発現をqRT-PCR法で解析した。血漿においてはmiR-16を内因性コントロールとして測定を行った。胆道癌症例における術前後での比較では、術後において有意にmiR-21の発現は低下していた。胆道癌症例と健康人との比較においては、胆道癌症例でmiR-21の発現は有意に高く、ROC解析ではAUCは0.93であった。胆道癌症例と良性胆道疾患との比較でも同様に胆道癌症例でmiR-21は有意に高発現であり、ROC解析ではAUCは0.83と良好な結果を示した。これらの解析結果をLeave-one-out cross validation法により検証し、陰性的中率、陽性的中率、感度、特異度ならびに正確度を算出した。胆道癌と良性胆道疾患との鑑別においてはそれぞれ、42.2%、93.0%、71.2%、82.6%、72.6%であった。また、CA19-9と併用することによりそれぞれ、52.2%、97.4%、79.8%、91.3%、82.1%と、さらに高い正診率を示した。また、胆道癌患者における血漿miR-21の発現と臨床病理学的因子との関連性についても検討を行った。各ステージ別のmiR-21の発現は、ステージの進行とともに有意に上昇し、ステージI群においても健康人や良性胆道疾患患者と比較して有意に高発現であった。その他の因子（性別、年齢、CA19-9値、腫瘍径、T因子、N因子）については血漿miR-21の発現との間に関連性は認めなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>血漿miR-21は胆道癌と良性胆道疾患との鑑別に有用な診断バイオマーカーであり、特にCA19-9との併用によりさらにその信頼度が高くなることが示された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岸本 朋也	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 森 正 樹
	副 査 大阪大学教授 竹原 徹 印
	副 査 大阪大学教授 野 口 真 之 郎
論文審査の結果の要旨	
<p>臨床問題とされている胆道癌と良性胆道疾患との鑑別診断において、近年、癌診断に有用との報告がなされつつある末梢血microRNAに着目し、その診断バイオマーカーとしての有用性を検討した研究である。本研究では、さまざまな癌において重要な役割を果たすことで知られているmicroRNA-21に着目している。末梢血microRNA-21の発現は、良性胆道疾患症例と比較して胆道癌症例において有意に高発現であることが示された。また、CA19-9で陰性と診断された胆道癌症例においても、microRNA-21を使用することで多くの症例を診断できることを明らかにした。これまでGolden Standardとして用いられてきたCA19-9と比較して末梢血microRNA-21がより高い正診率を示し、臨床問題とされてきた胆道癌と良性胆道疾患との鑑別に有用であることを明らかにした本論文は学位に値するものとする。</p>	