



Title	Circulating miR-199a-3p as a novel serum biomarker for colorectal cancer
Author(s)	野中, 亮児
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61538
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	野中 亮児
論文題名 Title	Circulating miR-199a-3p as a novel serum biomarker for colorectal cancer (miR-199a-3pは大腸癌の血清バイオマーカーになる)
論文内容の要旨	
〔目 的 (Purpose)〕 近年、大腸癌の患者数は増加しており、本邦の主要な癌死亡原因の一つとなっている。大腸癌患者の5年生存率は、stage IVでは8.1%まで低下するが、stage Iでは93.2%と高く早期発見が望まれる。現在、大腸癌のスクリーニング法として便潜血検査や大腸内視鏡検査が行われているが、便潜血検査は偽陰性が問題となり、大腸内視鏡検査は侵襲が大きく費用も高価である。したがって患者にとってより簡便で安全な検査方法が求められる。 近年、血液サンプルを用いた循環 microRNAが癌を含めた新規の疾患バイオマーカーとして報告されている。大腸癌においても、循環 miR-92やmiR-21が血液中のバイオマーカーとして報告されている。本研究では、大腸癌患者の手術前後の血清を用いて大腸癌の新規バイオマーカーとなる循環 microRNAの探索を目的とした。 〔方法 (Methods)〕 院内の倫理委員会承認後、2011年4月から2013年6月まで大腸癌患者114例と非癌患者32例から血清を回収した。術後の血清は術後7日目に回収した。血清は遠心分離後、300 μ lをRNA抽出に使用した。またRNA抽出時の変動を標準化するために <i>C. elegans</i> 由来のmicroRNAである cel-miR-39を利用した。 手術前後のRNA (n=10) でマイクロアレイ解析を行い候補となるmicroRNAを決定し、別の手術前後の血清を定量的PCR法で確認した (n=30)。さらに大腸癌患者 (n=84)、非癌患者 (n=32) の血清で定量的PCRを行い比較した。 〔成績 (Results)〕 大腸癌患者10例 (stage II 4例, III 6例) の手術前後の血清でマイクロアレイ解析を行い、術後に低下した2つの microRNA、miR199a-3pとlet7a に注目した。30例の大腸癌患者の血清において定量的PCRを手術前後で比較したところ、ふたつのmicroRNAは共に手術後で有意に低下していることを確認した ($P=0.009$, 0.017)。大腸癌患者84例と非癌患者32例で血液中の循環 miRの発現レベルを比較検討したところmiR199a-3pのみが大腸癌患者で有意に高かった ($P=0.016$)。ROC曲線ではAUC=0.644であった。大腸癌の循環miRとして報告されているmiR-21について同じ血液サンプルを用いて検証したところ ROC曲線のAUC=0.675であり、miR-21とmiR199a-3pはほぼ同等の診断精度を有する血液マーカーと考えられた。 大腸癌患者84例を循環 miR199a-3pの中央値で高発現群と低発現群で分けて、臨床病理学的因子との関連について検討したところ、miR199a-3p発現と壁深達度との相関を認め ($P=0.022$) 大腸癌の深部浸潤が進むほど、血液中のmiR199a-3p値は高くなることが示された。一方、大腸切除組織中のmiR199a-3p発現については、癌組織と隣接正常粘膜の間に有意な差はみられなかった。 〔総 括 (Conclusion)〕 本研究で循環 miR-199a-3pは大腸癌患者の手術前の血液で高発現しており、大腸癌の簡便な新規バイオマーカーになる可能性があることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 野中 亮児			
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	野口 眞三郎
	副 査	大阪大学教授	石井 秀 純

論文審査の結果の要旨

大腸癌は主要ながん死亡原因の一つでありまた近年患者数は増加しており、早期発見が望まれる。

血液中にmicroRNAという核酸が安定して存在し、バイオマーカーとして報告されている。本研究で、大腸癌患者の手術前後の血清を用いて大腸癌のmicroRNAの新規マーカーを探索した。大腸癌患者10例の手術前後の血清でマイクロアレイ解析を行い、2つのmicroRNA(miR199a-3p, let7a)について注目した。30例の大腸癌患者の血清で定量的PCRを手術前後で比較し、共に術後で有意に低下していることを確認した。続いて大腸癌患者84例と非癌患者32例で検討したところmiR199a-3pのみ有意差をもって大腸癌患者で高かった。ROC曲線ではAUC=0.644であった。既報告のmiR-21で同様の検討を行い、miR-21とmiR199a-3pはほぼ同等の精度のマーカーと考えられた。

本研究は、miR-199a-3pは大腸癌患者の血清を用いた新規のバイオマーカーとなることを初めて明らかにしたものであり、学位に値すると考える。