

論文内容要旨

論文題目

MAPK-Associated MicroRNAs in Serum Allow Differentiation
Between Pancreatic Cancer and Autoimmune Pancreatitis
(膵癌および自己免疫性膵炎における血清中 MAPK 関連 microRNA の発現解析)

責任講座： 内科学第二講座
氏名： 赤松 学

【内容要旨】 (1,200 字以内)

[背景と目的] 膵癌 (Pancreatic ductal adenocarcinoma; PDAC) は予後不良な難治癌であり、診断・治療においていまだ課題が多い。一方で自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis; AIP) は予後良好な膵疾患であるが、PDAC との鑑別が困難な症例が一部に存在し問題となっている。近年普及してきた Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) が診断に貢献しているが、より低侵襲な診断法の開発が期待されている。我々は PDAC の特徴である KRAS 遺伝子変異に着目し、変異 RAS に誘導される MAPK 経路の恒常的活性化に応じて発現量の変化する microRNA 4 種をこれまでに同定している (MAPK 関連 miRNA)。miRNA は各種疾患のバイオマーカーとなりうることが報告されているが、PDAC と AIP の鑑別を目的とした miRNA の検討はなされていない。そこで今回、血清中における MAPK 関連 miRNA の発現プロファイルを明らかにし、PDAC と AIP の鑑別が可能かどうか検討を行った。

[方法と結果] 2007 年から 2012 年までに山形大学医学部附属病院で診断された 69 人の PDAC、26 人の膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm IPMN)、15 人の AIP を対象とした。PDAC、IPMN、AIP における KRAS 遺伝子変異の頻度はそれぞれ約 95%、50%、0%と報告されており、PDAC と AIP の中間程度の KRAS 遺伝子変異頻度である膵疾患として IPMN を比較対象に選択した。IPMN は全例が手術症例であり、病理学的に腺腫と診断されたもののみを選択した。PDAC と AIP は手術や EUS-FNA などにより病理学的に診断、もしくは臨床経過や画像検査などにより総合的に診断した。治療前の血清を用いて MAPK 関連 miRNA 4 種 (miR-7, miR-34a, miR-181d, miR-193b) の発現量を real-time PCR により評価した。

PDAC 群、IPMN 群の miRNA はいずれも AIP 群に比して有意に高発現であった。PDAC と AIP の鑑別を目的とした ROC curve 解析では 4 種とも有用性が示唆され、特に miR-181d は感度 81%、特異度 80%、AUC 0.882 と良好な結果であった。PDAC の臨床病期ごとに発現量を比較したところ miR-7, miR-34a, miR-193b については病期間で有意差は認められず、これは PDAC では前癌病変である PanIN の段階から KRAS 遺伝子変異を生じており、病期によって変異頻度に差がないことを反映する結果と考えられた。それに対して miR-181d は有転移症例 (stage IVb) では非転移症例 (stage I~IVa) に比して有意に低発現となっていた。基礎実験では MAPK 関連 miRNA はいずれも腫瘍抑制性の miRNA であることを支持する結果が得られているが、miR-181d は転移にも抑制的に作用する可能性が考えられた。これらの miRNA が予後に影響するか、発現量によって PDAC を 2 群に分けて術後生存期間を比較したところ、低発現群で予後不良となる傾向がみられた。

[結語] 血清中の MAPK 関連 miRNA は AIP に比して PDAC において発現が上昇しており、両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。

平成28年1月12日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 赤松 学

論文題目： MAPK-Associated MicroRNAs in Serum Allow Differentiation

Between Pancreatic Cancer and Autoimmune Pancreatitis

(膵癌および自己免疫性膵炎における血清中 MAPK 関連 microRNA の発現解析)

審査委員： 主審査委員

木村 理 

副審査委員

上野 義之 

副審査委員

後藤 薫 

審査終了日：平成28年1月5日

【 論文審査結果要旨 】

膵臓と自己免疫性膵炎は全く異なる病態ではあるが症状や画像所見において類似する場合があります、その鑑別が臨床しばしば問題となっている。超音波内視鏡下穿刺吸引法による組織診断はがんの診断には一定の有用性を示すが、自己免疫性膵炎の確定診断は困難であるという問題があり、より効果的かつ非侵襲的な診断法が求められていた。そこで本研究では近年、がんを含むさまざまな疾患においてバイオマーカーとしての利用が期待されている microRNA に着目をした。

本研究は細胞内シグナル伝達系のひとつである MAPK パスウェイ関連の microRNA のうち特定の miRNA を血清において定量することにより、膵臓と自己免疫性膵炎とでその発現量が異なっていることを見いだしている。さらに意義があるとした4つの microRNA のうち、miR-181d が特に膵臓の臨床病期の進んでいる転移症例でより低値であることを見いだした。これら4つの microRNA は腫瘍抑制的に働く microRNA であることが以前の細胞実験において確かめられているが、miR-181d については腫瘍の転移についても抑制的に作用する可能性が示唆された。

今回の審査では以下のような問題点が挙げられた。まず自己免疫性膵炎の面から見た診断法・鑑別法への言及が乏しく、たとえば自己免疫性膵炎に特徴的とされる血清学的所見 (IgG4 など) や、鑑別に迷う際にステロイドによる診断的治療を行う例があることなどについて、追加で述べる必要があると考えられた。また膵管内乳頭粘液性腫瘍における miR の発現を、浸潤・非浸潤の観点から比較・検討することも意義があると思われた。そのほかでは、今回認められた血清中の miR 発現異常の意義について、すなわちこれが疾患の原因なのか、結果なのかといったことや miR の詳細な機能については解明されておらず、将来的な in vitro の実験によって明らかにされるべきであることをクリアーしておく必要があると考えられた。膵臓切除症例の生存率をみた検討では統計学的な有意差を認めなかったが、早期死亡例に解析結果が左右された可能性があり、より適切な解析手法についての検討が望ましいと考えられた。なお論文内容要旨に関しては、PDAC や AIP といった略語についての記載を修正し、また PCR における定量法の記載にわかりにくい点があるため文面を推敲すべきと思われた。

本研究は、これらの問題点を解決するよう説明・考察を追加することで学位授与に値するものと判断した。