

氏名（本籍）	深 田 真 宏	（兵庫県）
学 位 の 種 類	博 士（医学）	
学位授与番号	甲第 1192 号	
学位授与日付	令和 4 年 3 月 25 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Postoperative changes in plasma miR21-5p as a novel biomarker for colorectal cancer recurrence: A prospective study	
審 査 委 員	（主査）教授	古家 琢也
	（副査）教授	清水 雅仁 教授 永井 宏樹

論文内容の要旨

近年、大腸癌の罹患者数と死亡者数は世界的に増加しており、男女ともに罹患者数が第 3 位、そして癌関連死亡者数は第 2 位となっている。分子標的薬を加えた多剤併用化学療法により予後の改善が得られ、また免疫チェックポイント阻害薬の導入により、更なる予後の改善が期待されている。個々の患者に有効な治療レジメンを選択することが重要となるため、再発や病勢増悪 (PD) を予測する、簡便で低侵襲に測定可能なバイオマーカーの早急な開発が求められている。最近の研究では、低侵襲な検査法であるリキッドバイオプシーで得られたマイクロ RNA (miRNA) が、癌の早期発見に有用と報告されているが、その多くが後方視的な検討であり、測定する時期などに大きく影響を受けることから、miRNA が実臨床での病態とどのように関係しているかは明らかとなっていない。当教室ではこれまで、miRNA の一つであるの miR21-5p に着目し、その組織および血漿中の発現レベルが臨床病理学的特性を反映し、特に術前後で有意に変化することから、治療の有用性を予測するバイオマーカーの一つとなり得る可能性を明らかにしてきた。本研究では、大腸癌患者の血漿中 miR21-5p を経時的に測定することにより、再発・PD 群と非再発群での発現レベルの違いや、術後の miR21-5p が再発・PD を予測するバイオマーカーとなり得るか、また miR21-5p の診断的有用性を既存の腫瘍マーカーとの比較をすることで、血漿 miR21-5p が、大腸癌患者にの再発・PD を予測する有用で非侵襲的なバイオマーカーとなり得るか、前向きに検討した。

【対象と方法】

2019 年 7 月から 2020 年 3 月まで、岐阜大学附属病院にて原発性大腸癌に対し手術療法を施行され、前向きに登録をした 103 例を対象とした。ステージ III およびハイリスクステージ II 症例に対しては、術後補助療法を施行した。RECIST 分類に基づき、非再発・部分奏効・安定症例を非再発群、再発・PD を認めた症例を再発・PD 群とした。血漿検体は、術前、術後 1 週間、術後 1 か月、術後 6 か月の 4 ポイントで回収し、解析に用いた。miRNA は RT-qPCR 法を用いて測定し、その質を miR16-5p 測定により評価し、内在性コントロールとした。miR21-5p の発現レベルは miR16-5p にて標準化し、術後の発現レベルの変化は、 $-\Delta\Delta Ct$ 法にて算出した。再発・PD を識別する最適なカットオフ値を、ROC 解析により計算される AUC 値を基に行った。スピアマンの順位相関係数を用いて、miR21-5p と他の因子との相関を検討した。単変量および多変量解析はロジスティック回帰分析にて行い、術後 1 か月および 6 ヶ月での再発・PD を予測する因子の検討を行った。

【結果】

術後 6 か月において、10 名 (9.7%) が再発、6 名 (5.8%) が PD と診断された。再発・PD 群において、術後 1 か月目及び 6 か月目の miR21-5p の発現量が、術前と比較して有意に上昇していた (両者とも $p < 0.01$)。再発・PD に対する術後 miR21-5p 変化量に関し ROC 解析を行った結果、1 か月、術後 6 か月の AUC はそれぞれ 0.675 と 0.715 と算出された。これらと血中 CEA 値とを組み合わせで検討した結果、術後 1 か月、術後 6 か月の AUC は 0.715 と 0.789 であり、先の検討より改善された。手術後の再発・PD に関する多変量解析を行った結果、miR21-5p 発現量は術後 1 か月、6 か月で有意な増加を認め、再発・PD を予測する因子となり得ると考えられた。

【考察】

血漿中循環型 miR21-5p は、腫瘍関連 miRNA バイオマーカーの一つとして注目されている。一方で、その発現量には個人差が存在し、また通常の生理学的活動にも関与することが知られていることから、臨床応用が難しいとされている。今回我々は、血漿 miR21-5p の発現量を経時的に測定することで、臨床的に有用なバイオマーカーとなり得るのではないかと考え、本研究を立案した。その結果、再発・PD を診断、予測する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。また CEA と組み合わせることによってその診断能力がさらに向上したが、他の腫瘍マーカーとの強い相関を認めなかったことから、大腸癌患者術後の再発・PD を特異的に予測し、また術後補助療法を行うべき患者を選択する際に有用である可能性が示唆された。

【結論】

血漿 miR21-5p の術後発現量の変化は、大腸癌患者の術後再発および PD をモニターする有用で非侵襲的な診断バイオマーカーである可能性が示唆された。さらに、血漿 miR21-5p が術後の再発・PD を予測可能であったことから、術後補助化学療法適応に関する新しい適応基準になり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 深田真宏は、大腸癌患者 103 例を前向きに登録し、術前後の血漿を用いて miR21-5p の発現レベルを検討した。再発・PD を認めた患者では、術前後の miR21-5p の発現量が術前と比較し有意な上昇を認め、また既存の腫瘍マーカーである CEA と組み合わせることにより、その診断能力の向上が示唆されることを明らかにした。加えて、再発・PD に対する多変量解析を行った結果、miR21-5p が再発・PD を予測し得る、有用なバイオマーカーの一つとなり得る可能性を明らかにした。さらにこれらを用いることにより、術後補助療法を施行すべき大腸癌患者を選択する際の一つの指標となり得る可能性を示した。本研究の成果は、大腸癌患者術後の予後予測や不要な術後補助療法を回避する上で新たな知見を示しており、大腸癌患者の治療選択に関し、少なからず貢献するものと認める。

[主論文公表誌]

Masahiro Fukada, Nobuhisa Matsuhashi, Takao Takahashi, Nobuhiko Sugito, Kazuki Heishima, Kazuhiro Yoshida, Yukihiro Akao: Postoperative changes in plasma miR21-5p as a novel biomarker for colorectal cancer recurrence: A prospective study
Cancer Sci, doi: 10.1111/cas.15065 (2021).