

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19337

研究課題名(和文)膵嚢胞液中のmiRNA解析によるIPMNの鑑別診断・悪性化診断

研究課題名(英文)Differential diagnosis / malignant diagnosis of IPMN by miRNA analysis in pancreatic cyst fluid

研究代表者

岩下 拓司 (IWASHITA, Takuji)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60467206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：膵前癌病変と考えられている腫瘍性嚢胞は、正しく診断し慎重に経過観察することが早期膵癌発見のために重要とされているが、一般的に使用されている画像診断方法を用いても腫瘍性嚢胞を良性嚢胞と正しく鑑別することは容易ではない。機能性RNAの一種であるmicroRNA(miRNA)は、細胞が分泌するendosome由来の小胞顆粒であるexosome中に主に存在しており、細胞間の情報伝達物質と考えられている。様々な臓器の悪性腫瘍においてmiRNAが癌の存在診断や悪性度、予後に関連する重要なバイオマーカーとなることが期待されており、今回は膵嚢胞液中miRNAの腫瘍性嚢胞診断における有用性について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：It is important to cautiously follow-up pancreatic mucinous cystic tumors to detect early pancreatic cancer, since pancreatic mucinous cystic tumors are considered as a precursor lesion of pancreatic cancer. However, it is occasionally difficult to distinguish pancreatic cystic tumors from other benign pancreatic cysts even with application of various imaging studies. Micro RNA (miRNA) is one of functional RNAs and is predominantly located in exosome derived from endosome. miRNA is considered as an intercellular messenger and is expected to be an important biomarker associated with presence of cancer, degree of malignancy, or prognosis. Therefore, we evaluated usefulness of miRNA in pancreatic cyst fluid to distinguish pancreatic mucinous cystic tumors from benign cystic lesions.

研究分野：消化器内科

キーワード：膵癌 膵嚢胞 microRNA EUS-FNA IPMN

## 1. 研究開始当初の背景

本邦での膵癌の罹患数は増加傾向にあり、現在がん死因の第5位である。また、その予後は非常に悪く、その原因として診断時には病期が既に進行しており、唯一の根治的治療である手術の適応がないことが挙げられる。一方で、腫瘍径が10mm以下で発見され手術が施行された場合の5年生存率は80.4%、腫瘍径10-20mmでは5年生存率50%と報告されており、いかに膵癌を早期発見し切除するかが根治を得る上で重要である。

膵癌の早期発見方法として、膵癌発症の危険因子を有する症例の経過を慎重に見ていくことが重要である。膵管内乳頭状粘液腫 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) は、粘液を産生する乳頭状上皮の膵管内増殖により膵管が嚢胞状の形態を呈する IPMN は、膵癌の前癌病変と考えられている。IPMN は嚢胞からの癌化だけではなく、通常型膵管癌の合併も多く認めるとされることから、IPMN を正しく診断し、慎重に経過観察することが早期膵癌発見のためには重要である。しかしながら、IPMN をその他の膵嚢胞と正しく鑑別し、IPMN の悪性化を診断することは容易でない。各種画像診断や超音波内視鏡下吸引針生検 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) や内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) を用いて採取した嚢胞内容液を利用した病理学的・生化学的診断を行っても、その有用性は限定的である。また、IPMN の癌化の診断についても、その確実な診断が困難であるために、国際診療ガイドラインでは、壁在結節の有無、嚢胞径、主膵管径、閉塞性黄疸の発症などの画像所見や症状を悪性化の判断基準に代用しており、IPMN の悪性化診断においてもより確実な方法が必要である。

機能性 RNA の一種であるマイクロ RNA (microRNA: miRNA) は、細胞が分泌する endosome 由来の小胞顆粒である exosome 中に存在しており、細胞間の情報伝達物質として機能していると考えられている。miRNA はメッセンジャー RNA の非翻訳領域に配列相補的に結合し、遺伝子機能を調節することにより発生、発癌、老化、ウイルス感染などに関与することが示唆されている。これまでの研究により、様々な臓器の悪性腫瘍においてその発現が亢進あるいは低下する miRNA が

数多く報告されており、癌の存在診断や、悪性度、予後に関連する重要なバイオマーカーとなることが期待されている。

## 2. 研究の目的

膵嚢胞液中の miRNA を解析し IPMN 診断における miRNA のバイオマーカーとしての有用性について検討を行う。

## 3. 研究の方法

膵嚢胞を有する症例において、ERCP、EUS-FNA、もしくは外科的切除を行った際に膵嚢胞内容液を採取した。多房性・主膵管と交通を有し内容液が粘液性であるものを腫瘍性嚢胞と診断し、手術施行例は病理診断を最終診断とした。採取した嚢胞液中の miRNA について高感度 DNA チップを用いて網羅的に解析、腫瘍性嚢胞に関連するバイオマーカーについて検討した。

## 4. 研究成果

2016年1月～2017年7月までの間に、21症例より嚢胞液を採取した。採取方法は手術11例、EUS-FNA5例、ERCP5例。最終診断は、IPMN14例、良性嚢胞6例、その他嚢胞として神経内分泌腫瘍の嚢胞変性1例であった。最終診断は13例で手術検体、8例は臨床経過から判断。神経内分泌腫瘍を除く20例のうち、miRNA抽出は19例で成功しその発現量を網羅的に解析した。腫瘍性嚢胞と良性嚢胞での比較検討では、6種類のmiRNAで有意な発現量の差を認め、バイオマーカーとなる可能性が示唆された。現在、有意差を認めたmiRNAについて定量的PCRを行い再現性について検討している。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Yoshida K, Iwashita T, Uemura S, Maruta A, Okuno M, Ando N, Iwata K, Kawaguchi J, Mukai T, Shimizu M. A multicenter prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017;8:111346-111355. 査読有
2. Iwashita T, Yasuda I, Mukai T, Iwata K, Doi S, Uemura S, Mabuchi M, Okuno M, Shimizu M. Endoscopic

- ultrasound-guided antegrade biliary stenting for unresectable malignant biliary obstruction in patients with surgically altered anatomy: Single-center prospective pilot study. *Dig Endosc* 2017;29:362-368. 査読有
3. Hatano Y, Kawashima K, Iwashita T, Kimura M, Shimizu M, Hara A. A solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas associated with IgG4-related pancreatitis: A case report. *Int J Surg Pathol* 2017;25:271-275. 査読有
4. Ozawa N, Yasuda I, Doi S, Iwashita T, Shimizu M, Mukai T, Nakashima M, Ban T, Kojima I, Matsuda K, Matsuda M, Ishida Y, Okabe Y, Ando N, Iwata K. Prospective randomized study of endoscopic biliary stone extraction using either a basket or a balloon catheter: the basketball study. *J Gastroenterol* 2017;52:623-630. 査読有
5. Iwashita T, Nakai Y, Hara K, Isayama H, Itoi T, Park do H. Endoscopic ultrasound-guided antegrade treatment of bile duct stone in patients with surgically altered anatomy: a multicenter retrospective cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:227-233. 査読有
6. Nakai Y, Iwashita T, Shinoura S, Park DH, Samarasekera JB, Lee JG, Chang KJ. Role of serial EUS-guided FNA on pancreatic cystic neoplasms: a retrospective analysis of repeat
- carcinoembryonic antigen measurements. *Gastrointest Endosc* 2016;84:780-784. 査読有
- [学会発表] (計 5 件)
1. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会  
2017年7月28日 神戸  
Phase II study of 1st-line modified FOLFIRINOX in unresectable advanced pancreatic cancer: Multicenter prospective study.  
吉田健作、岩下拓司、手塚隆一、上村真也、清水雅仁
2. 第103回日本消化器病学会総会  
2017年4月21日 東京  
切除不能進行膵癌患者における1st-line modified FOLFIRINOX療法の多施設第2相試験  
吉田健作、岩下拓司、清水雅仁
3. JDDW2016 (消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器外科学会・消化器がん検診学会)  
2016年11月4日 神戸  
パネルディスカッション「EUS-BDの適当と限界」上部消化管術後症例の胆管病変に対する超音波内視鏡下順行性治療の適応と限界  
岩下拓司、安田一朗、清水雅仁
4. DDW2016  
2016年5月23日 San Diego  
Endoscopic ultrasound-guided antegrade treatment of bile duct stone in patients with surgically altered anatomy: a multicenter retrospective cohort study.  
Iwashita T, Nakai Y, Hara K, Isayama H, Itoi T, Do Hyun Park.

5. 第91回日本消化器内視鏡学会総会  
2016年5月13日 東京  
JGES Core Session 3 ワークショップ  
上部消化管術後症例の胆道病変に対す  
る EUS 下順応性治療における偶発症対  
策  
岩下拓司、安田一朗、清水雅仁

〔図書〕（計 0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岩下 拓司 (IWASHITA Takuji)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：60467206

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

なし