

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16779

研究課題名(和文)子宮内膜症性卵巣嚢胞および子宮内膜症関連卵巣癌のmiR-486-5pの機能解析

研究課題名(英文)Functional analysis of miR-486-5p in ovarian endometrioma and endometriosis-associated ovarian cancer

研究代表者

中村 奈津穂(Nakamura, Natsuho)

大阪医科薬科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：10869754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：miR-486-5pの機能解析を行ったが結果を得られなかったため、がん特異的なmiRNAを卵巣明細胞癌(OCC)において特定するため、OCCと正常卵巣からTe-EVを採取しマイクロアレイ解析を行った。37個のmiRNAがOCC群で過剰発現しており、OCC群とコントロール群の血清において比較したところ、OCC群で6個のmiRNA(miR-200a-3p,miR-200b-3p,miR-200c-3p,miR200a-5p,miR-200b-5p,miR-30a-5p)が術後に減少していた。これらのmiRNAは卵巣癌の早期診断の潜在的なバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞外小胞はバイオマーカーキャリアとして注目を集めており、我々は、組織滲出細胞外小胞(Te-EV)を使用し、がん特異的なmiRNAを新規OCCバイオマーカーとして特定することを目的とした。

6つのEV miRNAのレベルは、術前OCC血清と比較して術後OCC血清で有意に減少した。対して、対照群の術前と術後の値の間に有意な変化は観察されなかったことより、OCC組織によって分泌されるEV中のOCC組織特異的miRNAを特定することができた。これらのEV miRNAは、OCCの早期診断と検出のためのバイオマーカーとして使用する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We aim to identify cancer-specific miRNAs as novel OCC biomarkers using tissue-exudative extracellular vesicles (Te-EVs). Te-EVs were collected from four patients with OCC on one side and a normal ovary on the other side. Microarray analysis was performed to identify cancer-specific miRNAs in Te-EVs. Serum samples obtained before and after surgery from patients with OCC and atypical endometrial hyperplasia (AEH) (controls) were compared using real-time PCR to examine changes in the detected EV miRNA levels. Thirty-seven miRNAs were >2-fold upregulated on the OCC side compared with the normal ovarian side. The levels of six EV miRNAs were significantly decreased in postoperative OCC serum compared to those in preoperative OCC serum. In contrast, no significant change was observed between the pre and postoperative values in the control group. We identified OCC tissue-specific miRNAs in the EVs secreted by OCC tissues.

研究分野：子宮内膜症

キーワード：子宮内膜症 子宮内膜症関連卵巣癌 卵巣明細胞癌 miRNA Te-EVs 組織滲出細胞外小胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は、子宮内膜症性卵巣嚢胞および子宮内膜症関連卵巣癌における miR-486-5p の機能を明らかにするため、子宮内膜症性卵巣嚢胞および子宮内膜症関連卵巣癌において miR-486-5p が関与していると予想される標的遺伝子において発現差の確認を行っていたが、有意差を認める遺伝子はなかった。そこで我々は異なるアプローチから卵巣明細胞癌のバイオマーカーを特定することとした。

### 2. 研究の目的

細胞外小胞はバイオマーカーキャリアとして注目を集めており、組織滲出細胞外小胞(Te-EV)を使用して、がん特異的な miRNA を新規 OCC バイオマーカーとして特定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

組織滲出性細胞外小胞(Te-EV)を使用して、がん特異的な miRNA を卵巣明細胞癌(OCC)のバイオマーカーとして特定するため、片側に OCC、対側に正常な卵巣をもつ 4 人の患者から Te-EV を採取した。Te-EV におけるがん特異的な miRNA を特定するために、OCC 群と正常卵巣群から得られた Te-EV を用いてマイクロアレイ解析を行った。17 個の miRNA が正常卵巣群と比較して OCC 群で過剰発現しており、それらの miRNA をターゲット miRNA とした。次に、OCC 患者 6 例と、コントロール群として非定型子宮内膜増殖症(AEH)の患者 4 例から手術前後に血清を採取した。ターゲット miRNA のうち、12 個の miRNA に対して特定のプライマーを作成し、OCC 群とコントロール群の手術前後の血清 miRNA を比較した。

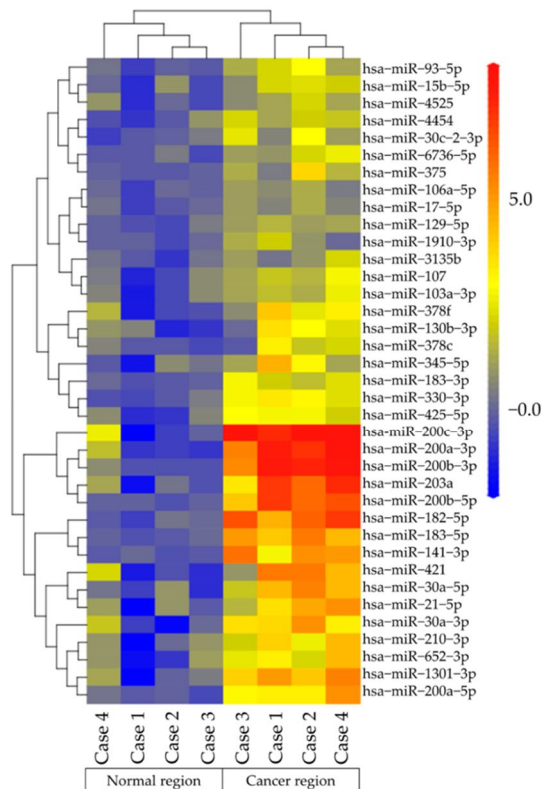
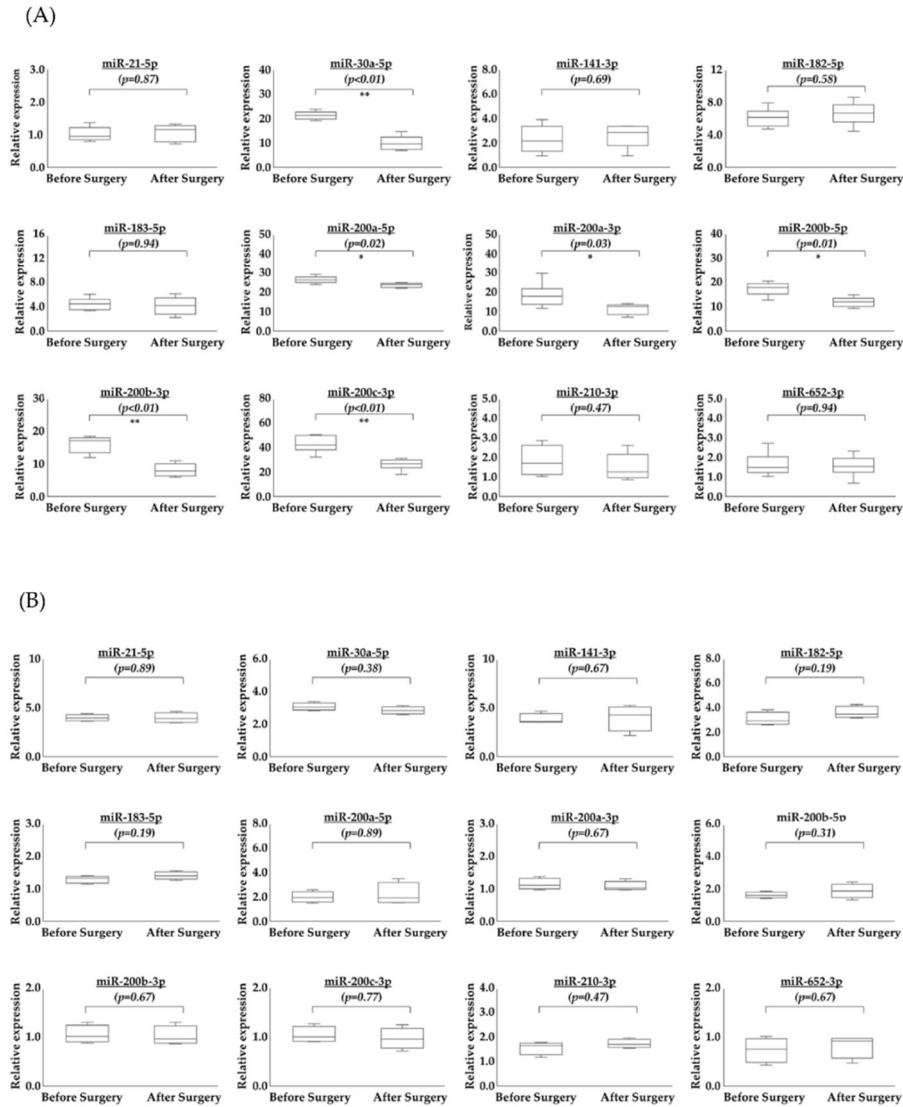


Figure 3. Heat map of the expression profiles of the 37 miRNAs based on microarray analysis in Te-EVs obtained from cancerous and normal tissues. The color scale is blue (low intensity), yellow (medium intensity), and red (high intensity).

#### 4. 研究成果

OCC 群で 6 個の miRNA (miR-200a-3p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-200a-5p, miR-200b-5p, miR-30a-5p) が手術前と比較し手術後に有意に減少していたが、コントロール群では手術前後に有意差を認めなかった。以上より、これらの miRNA は、卵巣がんの早期診断と検出のための潜在的なバイオマーカーとして役立つ可能性があると考えられた。



**Figure 4.** miRNA levels in serum extracellular vesicles (EVs) of patients with ovarian clear cell carcinoma. One serum sample was obtained before, and one after, surgery. (A) Six miRNAs (miR-30a-5p, miR-200a-5p, miR-200a-3p, miR-200b-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p) were significantly (\*\*  $p < 0.01$ , \*  $p = 0.0202$ , \*  $p = 0.0306$ , \*  $p = 0.0131$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.01$  respectively) downregulated after surgery. (B) No significant differences were observed between samples obtained before and after surgery in patients with atypical endometrial hyperplasia patient (controls).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 丸岡寛、田中智、村上 暉、西江瑠璃、土橋裕允、上田尚子、橋田宗祐、宮本瞬輔、大門篤史、寺田信一、布出実紗、大道正英
2. 発表標題 卵巣明細胞癌のバイオマーカーとしての組織浸出性細胞外小胞から抽出されたmiRNA
3. 学会等名 第75回 日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------