

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09301

研究課題名(和文) 子宮体癌の新規バイオマーカーとしての血清中miRNAの探索と解析

研究課題名(英文) Profiling analysis of circulating microRNA expression in endometrial cancer

研究代表者

西 洋孝 (Nishi, Hiroataka)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：60307345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：子宮体癌患者の血中miRNAをマイクロアレイを用いて網羅的に調べ、腫瘍マーカー候補としてのmiRNAを同定した。realtime RT-PCR法にて健常者、子宮内膜増殖症および子宮体癌患者の血中のこれらmiRNAを定量解析し、臨床背景と相関性を認めたmiR-1275およびmiR-4306の腫瘍マーカーとしての臨床的意義が示唆された。ただし、in silico解析により同定されたすべての候補遺伝子は、miR-1275およびmiR-4306の発現と相関性が示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の成果から血清中miR-1275およびmiR-4306の発現は、感度・特異度に優れた子宮体癌のバイオマーカーとなる可能性が高く、診断キットなどへの応用が比較的容易に行えるものと思われる。また、末梢血によるアッセイであるため、検査方法も患者に対し低侵襲である。そのため、本研究で得られる成果をもとに、企業等との共同開発による診断キットなどを通じて子宮体癌の新たな診断方法の確立ができれば社会的意義があるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We comprehensively investigated miRNAs in the blood of endometrial cancer patients using microarrays, and identified miRNAs as tumor marker candidates. Quantitative analysis of these miRNAs in the blood of healthy subjects, patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer by real-time RT-PCR method showed that each expression level of miR-1275 and miR-4306 significantly correlated with clinical background as a tumor marker. However, all candidate genes identified by in silico analysis did not correlate with the expression of miR-1275 and miR-4306.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：miRNA 子宮体癌 腫瘍マーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌を始め種々の癌において、診断や治療効果判定のバイオマーカーとしての血清中 miRNA の有用性が示されている。我々も子宮頸癌の早期診断を可能とするバイオマーカーとしての miRNA を同定した (Mol Clin Oncol. 2016, 5:189-194, Cancer Biomark. 2021, 32:551-558)。婦人科領域で最も頻度の高い悪性腫瘍である子宮体癌には特異的な腫瘍マーカーは存在せず、その早期診断を可能とするような新たなバイオマーカーの発見が待たれる。

2. 研究の目的

子宮体癌には特異的な腫瘍マーカーは存在せず、その早期診断を可能とするような新たなバイオマーカーの発見が待たれるところである。microRNA (miRNA) は、がんを含む種々の疾患においてその発現パターンがダイナミックに変化するが、診断・治療に関するバイオマーカーとしても有望視されている。そこで、miRNA に着目し、子宮体癌の早期診断や治療効果判定に有用となるバイオマーカーを探索することとした。腫瘍マーカーとなりうる microRNA (miRNA) を同定できれば、その早期発見に寄与できるのみならず、治療効果の判定や再発診断の重要なツールとなる。そして、予備的な検討の結果、血清中 miR-565-5p、miR-633、miR-1275 および miR-4306 が健常者と比較し子宮体癌において有意に高発現していることを見出した。本研究は、これら血清中 miRNA を前方視的に測定・解析し、子宮体癌の早期診断および治療効果判定に対する新規バイオマーカーとしての有用性を確認し、進行期・予後・治療に対する奏効性などとの相関性を調べ、末梢循環 miRNA の臨床的意義を探ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 検体採取と血清中 miRNA 発現量の測定

インフォームドコンセントを得た後、健常者、子宮内膜増殖症および子宮体癌患者から 10ml の末梢血液検体を採取した。血清分離と total RNA の抽出精製を行い、解析まで -70 で保存した。この total RNA を用い、血清中 miR-565-5p、miR-633、miR-1275 および miR-4306 の発現量を realtime RT-PCR 法にて解析した。最終的な血清中各々の miRNA の発現量と臨床情報の相関性を統計学的に解析し、子宮体癌の早期診断や治療効果判定の有用性を検証した。

(2) 腫瘍マーカー候補の miRNA の標的遺伝子の同定

血清中 miRNA のデータと臨床情報とをつきあわせ中間解析を行い、腫瘍マーカー候補 miRNA の絞り込みを行った。絞り込まれた miR-1275 および miR-4306 に関し in silico 解析 (miRNA BLAST 解析) を行い、これら miRNA の候補標的遺伝子を探索した。がんの発生・進展に関わるとされる既知の遺伝子やメカニズムが判明しているなどを基準に、同定された候補標的遺伝子の絞り込みを行った。

4. 研究成果

健常者、子宮内膜増殖症および子宮体癌患者の血中 miRNA をマイクロアレイを用いて網羅的に調べ、腫瘍マーカー候補として miR-565-5p、miR-633、miR-1275 および miR-4306 を同定した。これら miRNA が、腫瘍マーカーとなり得るか realtime RT-PCR 法にて定量解析し、miR-1275 および miR-4306 の発現が、健常者と子宮内膜増殖症および子宮体癌患者との比較において差異が認められ、腫瘍マーカーとしての臨床的意義が示唆された (図 1, 2)。具体的には、血清中 miR-1275 と miR-4306 は子宮体癌において高発現であり、血清中 miR-4306 は前癌病変である子宮内膜増殖症においても高発現であった。ただし、in silico 解析により同定されたすべての候補遺伝子は、miR-1275 および miR-4306 の発現と相関性が示されなかった。

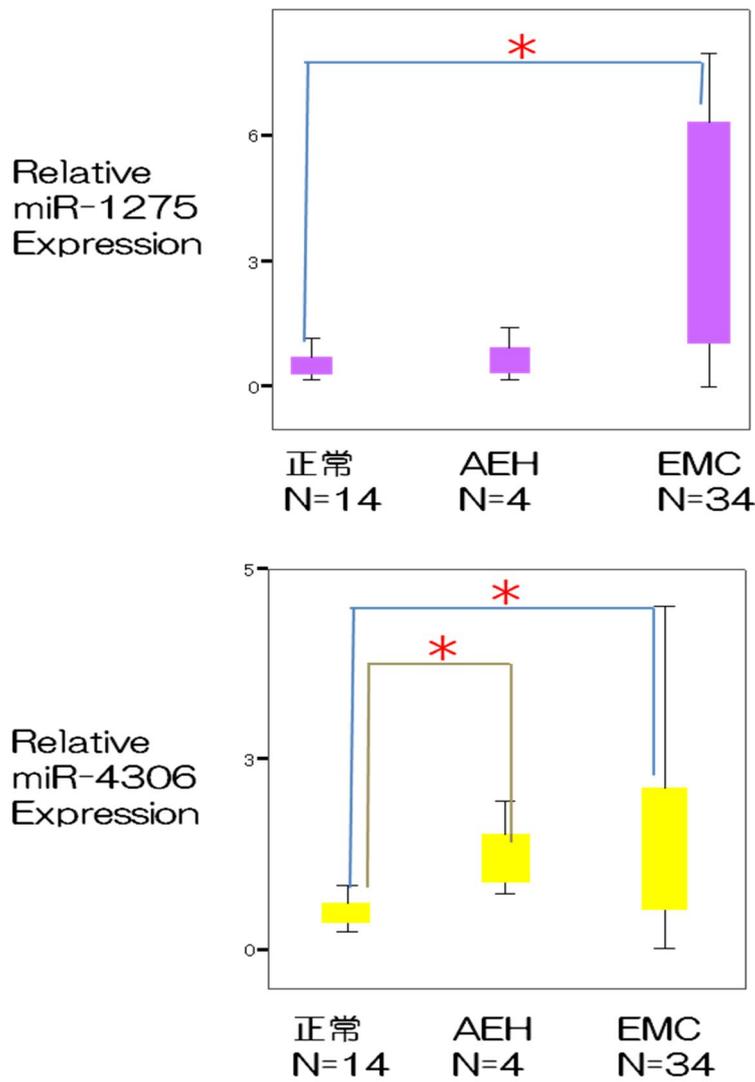
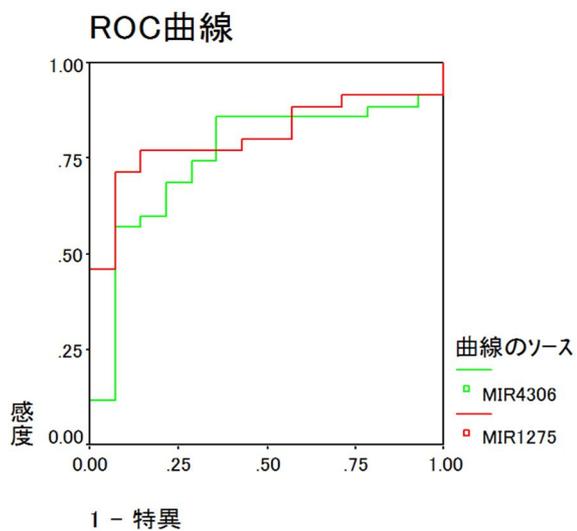


図1 子宮内膜異型増殖症 (AEH: Atypical endometrial hyperplasia) と子宮体癌 (EMC: Endometrial cancer) における血中 miR-1275、miR-4306 の発現



miR-1275
 AUC: 0.806
 カットオフ値: 0.8019
 感度: 77.1%
 特異度: 78.6%

miR-4306
 AUC: 0.753
 カットオフ値: 0.4142
 感度: 85.7%
 特異度: 64.3%

図2 血中 miR-1275、miR-4306 発現の ROC 曲線

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	山中 善太 (Yamanaka Zenta) (30816757)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	

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