

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 岡 島 航

主論文 1 編

Circulating microRNA profiles in plasma: identification of miR-224 as a novel diagnostic biomarker in hepatocellular carcinoma independent of hepatic function.

Oncotarget 2016 Jul 22. [Epub ahead of print]

審 査 結 果 の 要 旨

microRNA はヒトゲノムでは 4000 種類以上同定されている長さ 20~25 程度のヌクレオチドからなる短鎖型 non-coding RNA であり、転写・翻訳レベルで遺伝子発現を制御し、正常な細胞増殖の制御と癌の発生・進展両方において重要な役割を果たしていると考えられている。近年この microRNA が血清や血漿中において極めて安定した状態で存在することが明らかとなっており、様々な癌種における癌組織や体液における発現解析により、癌特異的な microRNA の発現異常が多数報告され、この分野での臨床応用を目指した血中遊離核酸を指標としたバイオマーカー探索が行われている。

肝細胞癌は全世界で主要な癌死の原因であり未だ予後の不良な癌腫であるが、従来は肝炎ウイルスの持続感染が主要な原因とされ、予防として肝炎ウイルスの感染予防、持続感染者の発癌予防が行われてきた。しかし近年では、肥満や糖尿病といった生活習慣病による慢性肝炎からの発癌が増加しており、スクリーニング対象とする患者の絞り込みが困難となっている。

申請者らの今回の研究は、肝細胞癌を対象に NCBI database より systematic review を行い決定的な microRNA biomarker 候補を選出し、基礎実験及び臨床検体によりその有用性を検証する試みである。

申請者らが最終候補とした血中 miR-224 は癌組織や癌細胞株における発現上昇、術後の発現低下、組織量との相関、進行度や悪性度に応じた発現上昇といった癌由来 microRNA の持つ特徴を有した。また従来の血清腫瘍マーカーに比し高い肝癌診断精度を示した($P < 0.0001$, AUC 0.908)。診断能及び悪性度との相関は Validation study として 2 つの独立したコホートにおいて同様の結果であることを確認した。さらに、miR-224 は背景肝の種類に拠らず癌診断が可能で、軽度肝機能障害から肝硬変まで、いずれの肝機能においても肝癌の存在診断に高い有用性を示した。肝機能を示唆する種々の臨床指標からも独立して診断が可能であった。また、非手術治療の効果判定に有用である可能性を示唆しており、肝癌診療における新たな治療戦略の可能性を呈示している。

申請者らは、肝癌患者血漿における miR-224 発現レベルの上昇が、癌の悪性度と相関し、あらゆる患者においてスクリーニング診断に有用で、新たな治療戦略の可能性をも示す点から、臨床応用が大いに期待できるバイオマーカーであることを証明しており、医学上価値のある研究と認める。

平成 29 年 1 月 19 日

審査委員 教授 佐 和 貞 治 ㊟

審査委員 教授 奥 田 司 ㊟

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊟