

学 位 論 文 要 約

Serum miR-210 as a potential biomarker of early clear cell renal cell carcinoma

(淡明腎細胞癌の早期診断マーカーとしての血清microRNA-210)

(著者：岩本秀人、神田裕介、瀬島健裕、尾崎充彦、岡田太、武中篤)

平成26年 International Journal of Oncology 44巻 53頁～58頁

わが国において、腎癌の罹患率および癌特異的死亡率のいずれも増加傾向にある。そして、腎癌診療では早期発見が鍵となるが、初期は無症状であることや有用な診断マーカーが存在しないことなどの理由で、早期発見は困難とされる。一方、microRNAはmRNAに結合して主に蛋白への翻訳を抑制するsmall non-coding RNAで、その発現異常が癌の発生や進展に関与していることや体液中でも安定に存在していることが報告されており、バイオマーカーとして大きな期待が持たれている。中でも、miR-210は腎癌組織での発現上昇が多数報告されていたことから、本研究では血清中のmiR-210を腎癌の早期診断マーカーの候補とし、その有用性に関する検討を行った。

方 法

2011年8月から2013年3月までに、病理組織学的に淡明細胞癌と診断された34症例を対象とした。組織サンプルは腎切除標本における腫瘍部および同一標本内の正常腎皮質部より採取し、血清サンプルは全て術前に採取した。また、Healthy controlとして癌の既往歴のない健常者23例から血清の採取を行った。miR-210の発現量の定量にはQuantitative real-time PCRを使用し、発現量の比較にはMann-Whitney testもしくはWilcoxon testを使用した。さらに、receiver operating characteristic (ROC) curveを用いた診断精度、血清miR-210の発現量と年齢、性別、腫瘍径、診断時転移の有無との関連についても検討を行った。

結 果

対象症例の平均年齢は淡明細胞癌症例で66.5歳(29-86歳)、健常例で56.5歳(36-84歳)であった。病理組織学的進展度はT1a:17例、T1b:8例、T2a:3例、T2b:1例、T3a:3例、T3b:1例であった。また、診断時に転移を認めた症例は、リンパ節転移:2例、遠隔転移:5例であった。miR-210の発現量に関する検討では、組織サンプルでは、腫瘍部において正常部と

比較して有意な発現上昇を認め ($p < 0.001$)、34例中31例 (92%) で2倍以上の発現上昇を認めた。血清サンプルでは、淡明細胞癌症例において健常症例と比較して有意な発現上昇を認めた ($p = 0.001$)。診断精度については、AUC (the areas under the ROC curve) : 0.77、感度 : 65%、特異度 : 83%であった。また、miR-210の発現量と年齢、性別、腫瘍径、診断時転移の有無の間に相関は認められなかった。

考 察

近年、体液中miRNAを用いたバイオマーカーに関する研究が、複数の癌種 (乳癌、大腸癌など) において報告されているが、腎癌での早期診断マーカーに関する報告は多くない。また、miR-210の過剰発現と発癌に関する研究も複数の癌種において報告されており、低酸素環境下におけるHIF1 α の蓄積との関連などが示唆されている。これと関連して、腎癌ではHIF1 α -VHL pathwayとの関連を示唆する報告も存在する。今回の本研究の検討では、淡明細胞癌の組織および血清の両方でmiR-210の発現上昇が確認された。また、それは年齢や性別、腫瘍サイズ、転移の有無との相関を認めなかったことから、miR-210の発現上昇は発癌初期より起こっていると推察された。今後、症例数を追加して更なる検討を要する。

結 論

miR-210は淡明細胞癌組織において、発癌の早期より癌組織で過剰発現しており、血清miR-210は淡明細胞癌の早期診断マーカーとなる可能性がある。