

## 論文の内容の要旨

氏名：國 吉 宣 行

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：膵臓癌、胆道癌における胆汁中 microRNA 定量解析

【背景】悪性胆道狭窄による閉塞性黄疸の主な原因として膵臓癌、胆道癌が挙げられ、胆道ドレナージが必要となるが、その際得られる胆汁細胞診の感度は十分ではない。膵臓癌、胆道癌の胆汁における新規バイオマーカーが発見されれば、より低侵襲で効率的な悪性胆道狭窄の診断が可能になると考えられる。近年、様々な癌種においてバイオマーカーとしての microRNA(miRNA)の有用性が報告されているが胆汁中 miRNA の意義については未だ明らかにされていない。【目的】胆汁中 miRNA の膵臓癌、胆道癌におけるリキッドバイオプシーとしての有用性を検討する。【方法】2019年4月から2021年12月までに当院にて ERCP が行われた際に保存された胆汁を用いて後方視的検討を行なった。まず、年齢、性別をマッチさせた膵臓癌、胆道癌、コントロールの各 3 例の胆汁からマイクロアレイ解析を行い、コントロールと比較し膵臓癌と胆道癌において有意な変動を認める miRNA を絞り込んだ。次に、これらの miRNA について qPCR を行い、i) 膵臓癌 vs コントロール、ii) 胆道癌 vs コントロール、iii) 膵臓癌 vs 胆道癌の 3 つのペア条件における miRNA 発現プロファイルを比較検討した。また、胆汁細胞診を組み合わせた膵臓癌及び胆道癌診断の有用性についても評価を行なった。【結果】計 113 症例（膵臓癌 40 例、胆道癌 38 例、コントロール 35 例）が解析対象となった。マイクロアレイ解析により絞り込まれた 4 つの miRNA (miR-1275, miR-6891-5p, miR-7107-5p, miR-3197) について qPCR を行った結果、miR-1275 はコントロールと比較して膵臓癌 ( $p=0.003$ ) と胆道癌 ( $p=0.049$ ) で、miR-6891-5p はコントロールと比較して膵臓癌 ( $p=0.025$ ) で、miR-3197 は胆道癌と比較して膵臓癌 ( $p=0.015$ ) で有意に発現上昇していた。特に胆汁細胞診と胆汁中 miR-1275 定量解析を組み合わせた場合の膵臓癌診断の感度は 77.5% (95% CI, 70.7-77.5%)、特異度は 100% (95% CI, 92.2-100%)、AUC は 0.93 であり、細胞診単独と比較して膵臓癌診断における有意な上乗せ効果を認めた( $p=0.014$ )。【結語】胆汁中 miR-1275 及び miR-6891-5p は膵臓癌、胆道癌のリキッドバイオプシーとして有用である可能性が示唆された。