

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 来嶋 大樹

〔題名〕

血漿MicroRNA-6826と6875は転移性大腸癌に対するワクチン療法の効果を予測する有用で非侵襲的なバイオマーカーである。

〔要旨〕

【背景】転移性大腸癌に対して様々なワクチン療法が開発され施行されてきたが、その有効性を予測するバイオマーカーは乏しい。従って新規の有用なバイオマーカーが望まれている。近年血中のmicroRNAs(miRNAs)が様々なバイオマーカーになるとの報告があり、当科で転移性大腸癌に対しワクチン療法を施行した症例で検討した。

【方法】転移性大腸癌に対しワクチン療法を行った96症例のうち治療前の血漿が得られた93例を検討した。まず13例の血漿をマイクロアレイで網羅的に解析し、治療有効群(OS \geq 3年)と非有効群(OS $<$ 2年)で各miRNAsの発現を比較検討した。

4つのmiRNAsをワクチン療法の効果を予測するバイオマーカーとして選定した。次に93例の血漿を用いvalidationを行った。血漿からtotalRNAを抽出しRT-PCRにて発現を治療有効群(OS \geq 2年)と非有効群(OS $<$ 2年)で比較検討した。

【結果】

HLA-A*2402陽性群(ワクチン療法が有効と考えられる群)においてmiR-6826と6875の発現高値群は低値群に比べ有意に予後が悪く、これらはワクチン療法の効果が乏しい群を予測するバイオマーカーになりうると考えられた。

【考察】

血漿miR-6826とmiR-6875はワクチン療法の効果が乏しい群を予測する有用な非侵襲的バイオマーカーになりうる。これらのmiRNAsが何らかの免疫抑制系に関わっている可能性が示唆されるが、これらのmiRNAsについての報告は乏しく、機序の解明が待たれる。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1486 号	氏 名	来嶋 大樹
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	水野 浩史	
学位論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 血漿中の MicroRNA-6826 と 6875 は転移性大腸癌に対するワクチン療法の効果を予測する有用で非侵襲的なバイオマーカーである。			
学位論文の関連論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) MicroRNA-6826 and -6875 in plasma are valuable non-invasive biomarkers that predict the efficacy of vaccine treatment against metastatic colorectal cancer. (血漿 MicroRNA-6826 と 6875 は転移性大腸癌に対するワクチン療法の効果を予測する有用で非侵襲的なバイオマーカーである) 掲載雑誌 Oncology Report 第37巻 第1号P.23~30 (2017年1月 掲載)			
(論文審査の要旨) これまでに転移性大腸癌に対して様々なワクチン療法が開発され施行されてきたが、その有効性を予測可能なバイオマーカーはあまり報告されておらず、ワクチン療法に対する新規の有用なバイオマーカーの開発が望まれている。近年血中の microRNA(miRNA)が様々なバイオマーカーになるとの報告があり、本研究では、本院消化器外科で転移性大腸癌に対しワクチン療法を施行した症例において、ワクチン療法施行前後の血中 miRNA 量の変化を比較検討した。 転移性大腸癌に対し化学療法や手術の既往がなく、まずワクチン療法を行った96症例のうち、治療前の血漿が得られた93例について検討を行った。まず13例の血漿中の miRNA の量をマイクロアレイで網羅的に解析し、治療有効群 (OS \geq 3年) と非有効群 (OS<2年) で各 miRNA の量を比較検討した。その結果、変化のあった4つの miRNA (miR-135a, miR-6875, miR-6835, miR-6826) を、ワクチン療法の効果を予測可能なバイオマーカーとして選定した。次に93例の血漿を用い validation を行った。血漿から total RNA を抽出し RT-PCR にて発現を治療有効群 (OS \geq 2年) と非有効群 (OS<2年) で比較検討した。その結果、HLA-A*2402 陽性群(ワクチン療法が有効と考えられる群)において miR-6826 と 6875 の発現高値群は低値群に比べ有意に予後が悪く、これらの miRNA はワクチン療法の効果が乏しい群を予測するバイオマーカーになりうると考えられた。これらの miRNA は免疫療法に対する何らかの免疫抑制系に関わっている可能性が示唆されるが、標的遺伝子を含むこれらの miRNA に関しての報告は乏しく、今後の機序の解明が待たれる。 以上のように本研究は、血漿中の miR-6826 と miR-6875 が転移性大腸癌におけるワクチン療法の効果が乏しい群を予測する有用な非侵襲的バイオマーカーになりうることを、多数の臨床症例サンプルを比較して証明したものであり、その機能については未だ不明ではあるが、今後の研究の発展が期待され、学位論文として十分に価値あるものと認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。