

A longitudinal study on circulating miR-21 as a therapeutic effect marker in head and neck squamous cell carcinoma.

(頭頸部扁平上皮癌の治療効果判定マーカーとしての血漿miR-21の縦断的研究)

石永 一¹⁾, Feng He¹⁾²⁾, Bo Hou¹⁾²⁾, Said Ahmad Shah¹⁾,

村田真理子²⁾, 竹内万彦¹⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
2) 同 基礎医学系講座 環境分子医学分野

はじめに

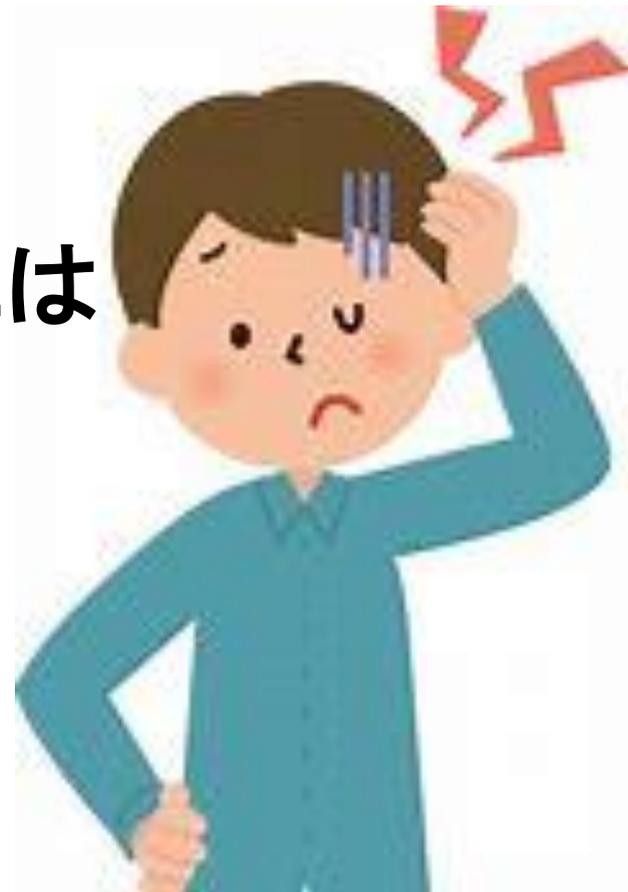
頭頸部扁平上皮癌(以後HNSCCと略す)は、およそ50～60%前後の生存率があるとされています。

はじめに

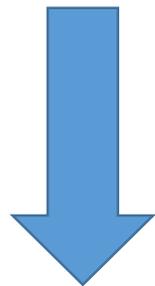
頭頸部扁平上皮癌(以後HNSCCと略す)は、およそ50～60%前後の生存率があるとされています。

決して満足できる成績ではありません。

もっと治療成績を改善するには
どうしたらいい？



もっと治療成績を改善するには
どうしたらいい？



手術？ 化学放射線治療？ それとも免疫治療？

早期発見・早期治療

これに勝るものはないと思います

そのためには、

早期発見のために精度の高い
腫瘍マーカーが必要です。

現状においては……

頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)の腫瘍マーカー……SCC抗原

ただ、精度が悪く、これまでの報告では感度が30—50%

現状においては……

頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)の腫瘍マーカー……SCC抗原

ただ、精度が悪く、これまでの報告では感度が30-50%

→本当に癌だった人の中で検査で陽性と判定できたのが
たったの30-50%のみ！

**もっと精度の高い腫瘍マーカー
が必要**



新しい研究プロジェクトの立ち上げ

そこで我々は血漿miR-21に着目し、HNSCCの新規の腫瘍マーカーの可能性について探索すべく、2012年・7年前から当大学医学部環境医学講座と共同研究を開始しました。

ところでmiR-21って？

- miR-21とは、21番目に同定されたマイクロRNAのこと
- マイクロRNAとは、遺伝子発現を抑制する効果を持つ21～25塩基程度の一本鎖RNAです。

遺伝情報の伝達: セントラルドグマと呼ばれています

DNA

転写



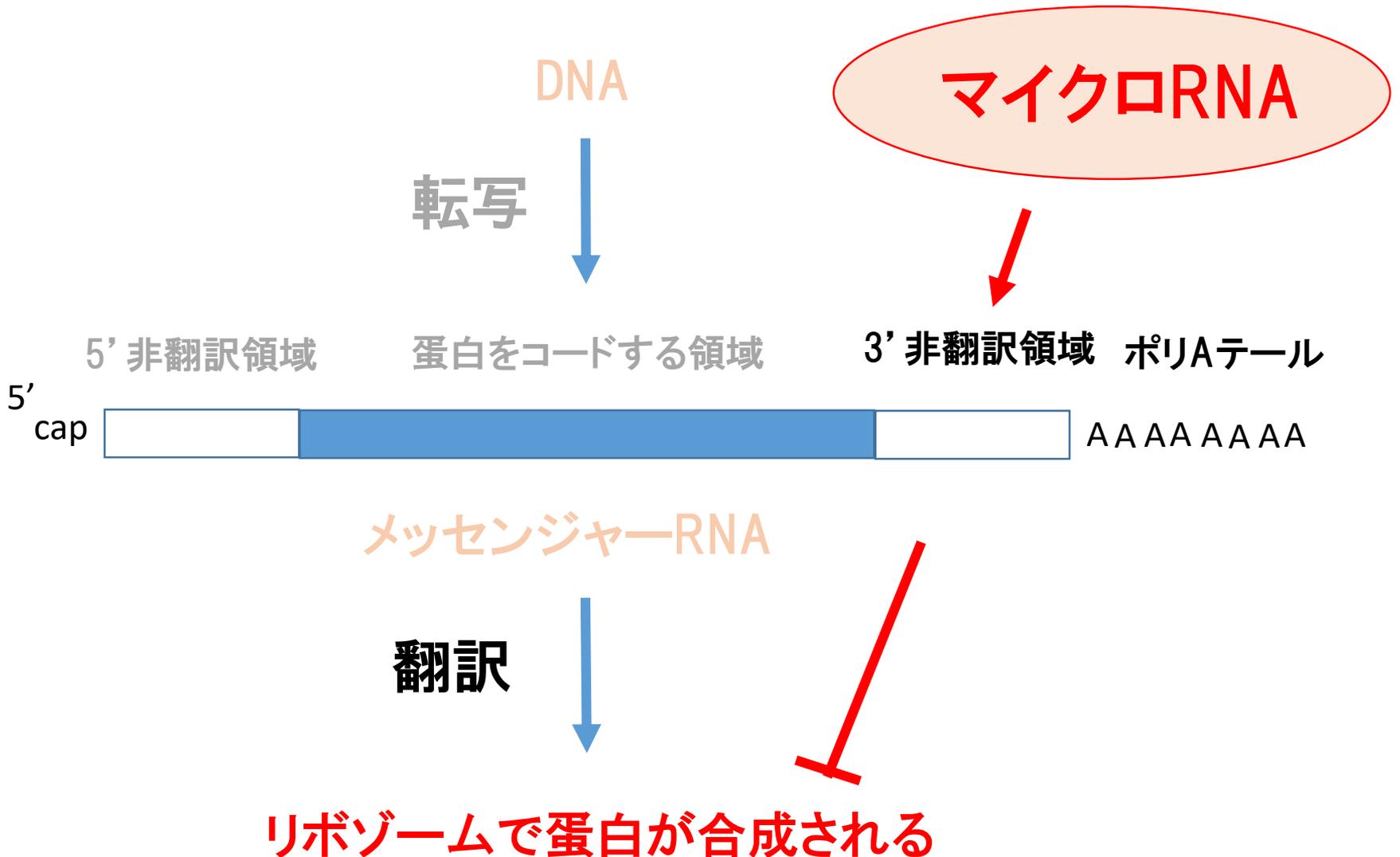
メッセンジャーRNA

翻訳



リボゾームで蛋白が合成される

マイクロRNAの作用部位



miR-21の役割は？

- miR-21は様々な癌に関与しているとされています。
(食道がん、胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、膵がんなど)

miR-21の役割は？

- miR-21は様々な癌に関与しているとされています。
(食道がん、胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、膵がんなど)

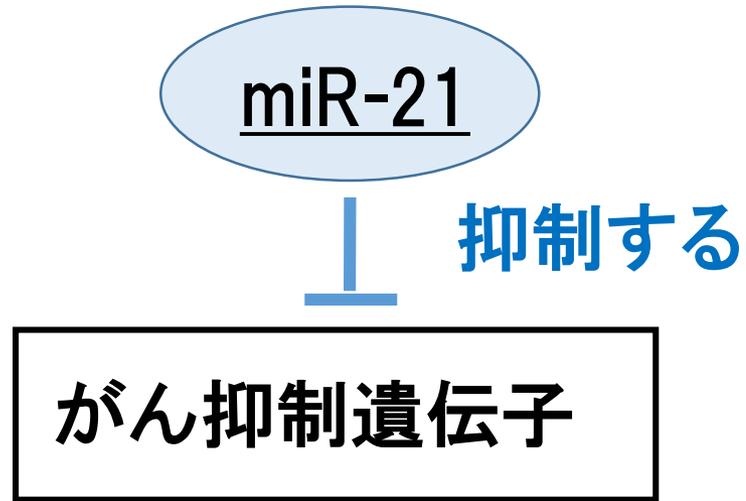


様々な癌のスクリーニングに使える可能性があります

miR-21の働くメカニズムは？

miR-21

miR-21の働くメカニズムは？

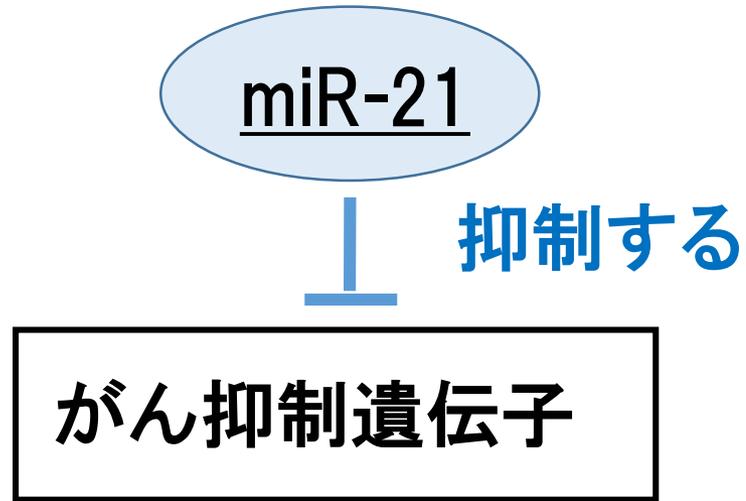


PDCD4 (Program cell death 4)

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)

(その他にも報告されている)

miR-21の働くメカニズムは？



PDCD4 (Program cell death 4)

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)

(その他にも報告されている)



結果的に癌の増殖を促進させる

研究開始時の状況

- その当時は血漿miR-21 がHNSCCの腫瘍マーカーになることを示唆する報告なし
- 他の癌の領域(大腸がんや肺がん、食道癌など)では血漿miR-21 が有用な腫瘍マーカーになりうることが報告あり

予備研究 ①・・・候補となるmiRNAの探索

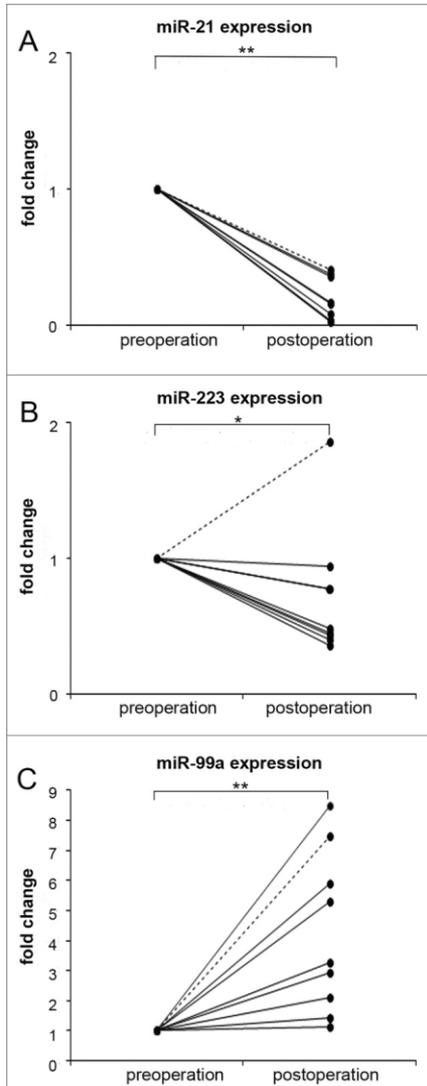
癌患者の癌組織と周囲の正常組織を比較してマイクロRNAを網羅的に検索し、高発現しているものを検討



上記の結果をもとに候補となるマイクロRNAを絞り込み、**手術前後**で有意に変化する血漿マイクロRNAを判別した。



血漿miR-21, MiR-223, MiR-99aが候補となった。



9例の患者で術前と術後6か月での検討

[Hou B¹](#), [Ishinaga H](#), et al. Circulating microRNAs as novel prognosis biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. [Cancer Biol Ther.](#) 2015;16(7):1042-6.

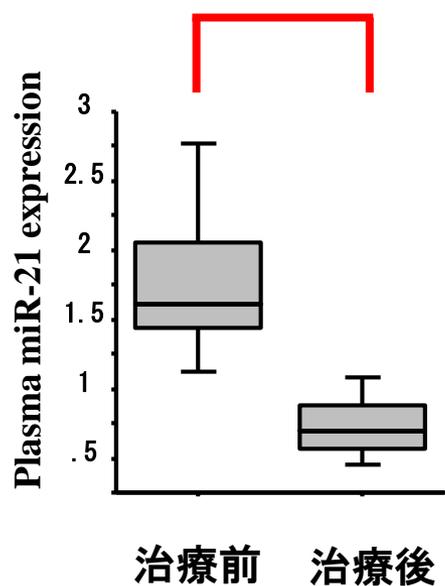
予備研究 ②・・・miRNAの化学放射線治療(CRT)例での検討

HNSCC10例でCRT前後で血漿miRNAを比較するとmiR-21のみが有意差を示した。

(CRT後2～3か月の時点で測定)

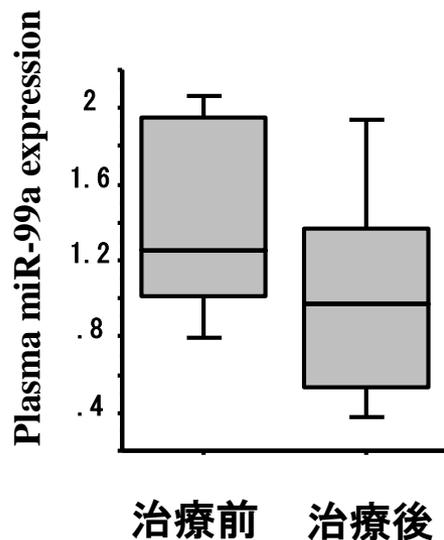
miR-21

$p=0.0051$



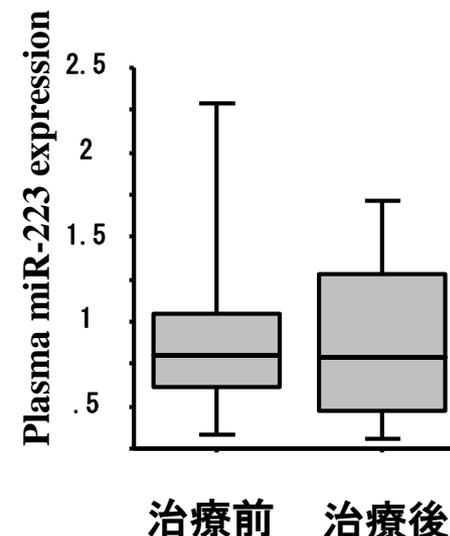
miR-99a

$p=0.2845$



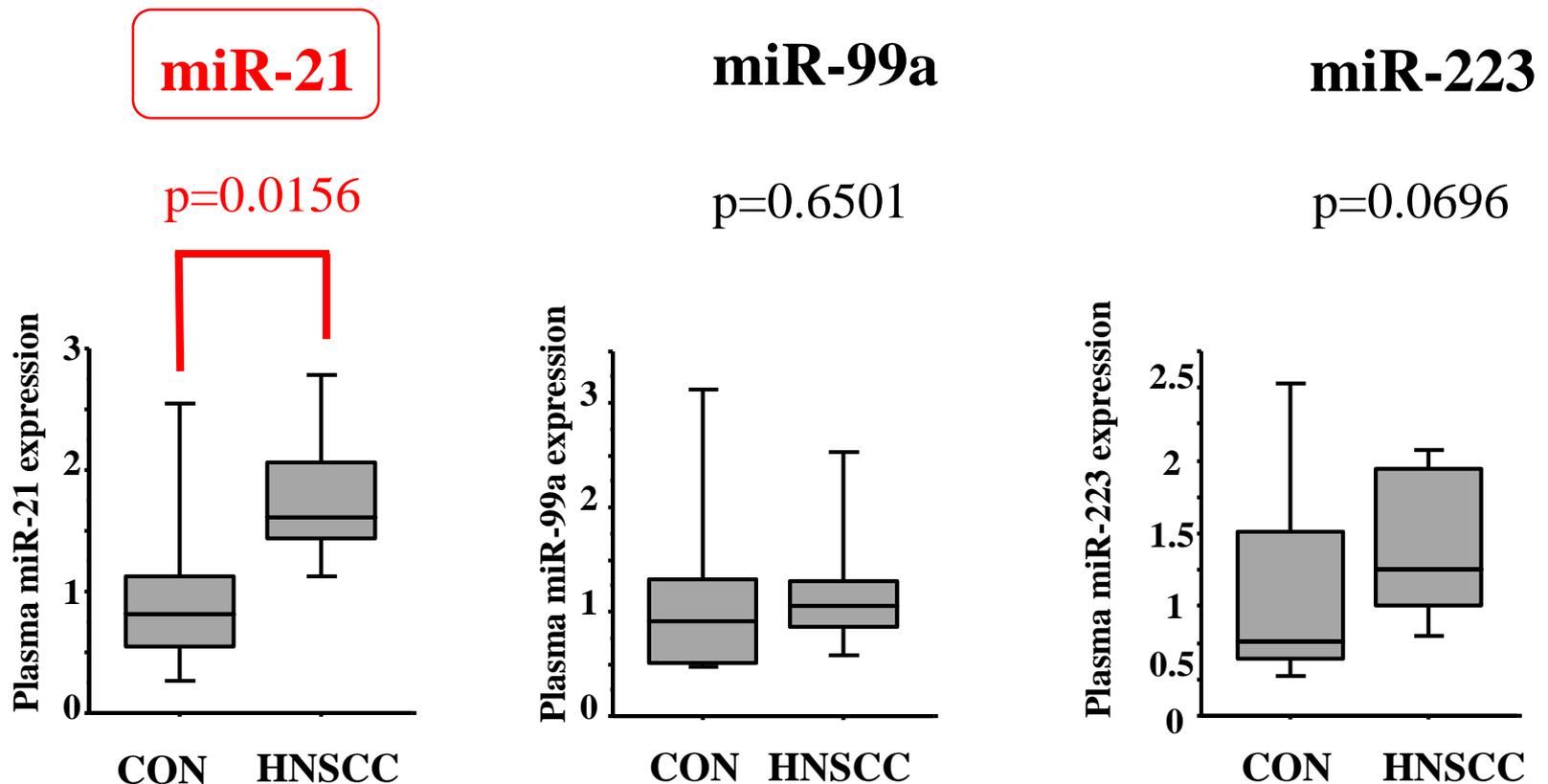
miR-223

$p=0.9594$



予備研究 ③・・・miRNAの対照例とHNSCC例での比較

対照10例、HNSCC10例で血漿miRNAを比較するとmiR-21のみが有意差を示した。



予備研究の結果

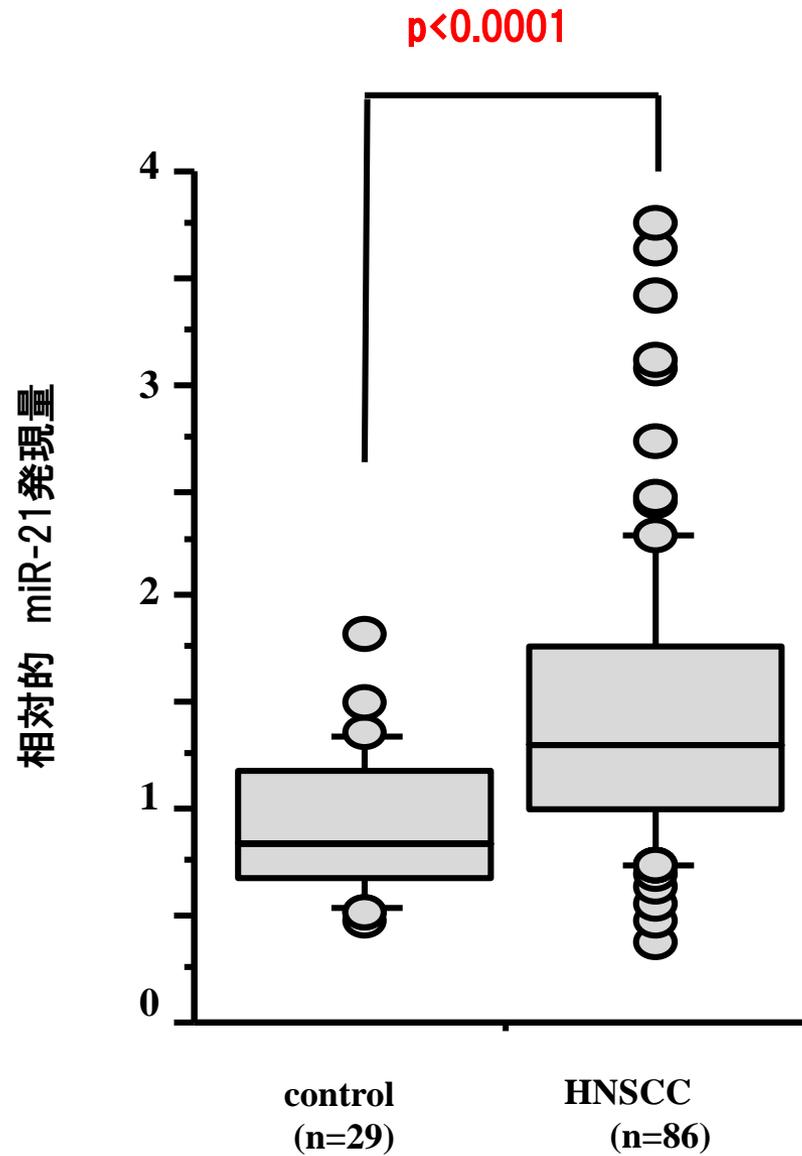
少数例での検討の結果、**血漿miR-21**のみが対照例との比較でも、手術・CRT治療前後でも**有意差を示した**。

本研究の目的

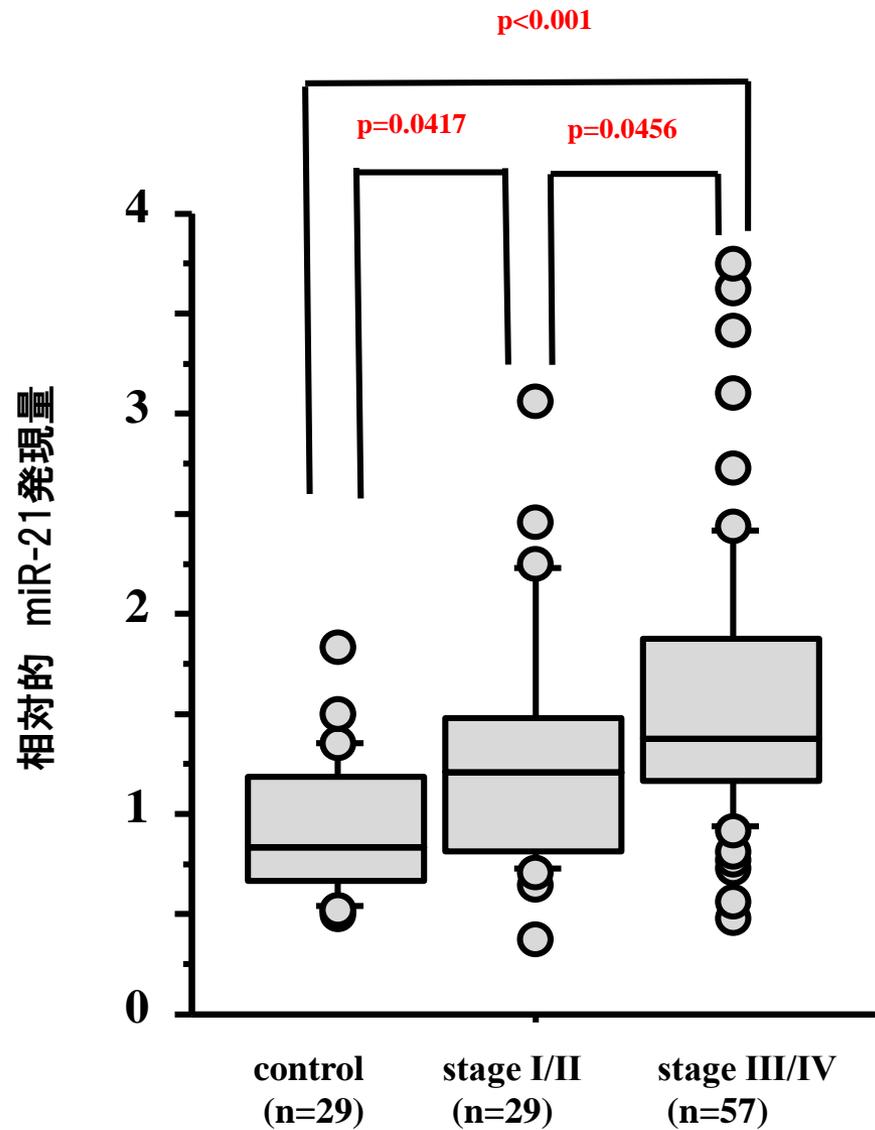
血漿miR-21に着目し、HNSCCの有用な腫瘍マーカーになるかどうかを検討

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1) 正常と比べて血漿miR-21は上昇しているか？ | ……………癌のスクリーニングに使えるか？ |
| 2) 早期がんでも正常と差が認められるか？ | …………… 癌のスクリーニングに使えるか？ |
| 3) 既存のSCC抗原より有用な腫瘍マーカーか？ | ……………新規の腫瘍マーカーとして価値があるか？ |
| 4) 血漿miR-21のROC曲線はどうか？ | ……………腫瘍マーカーとしての精度は？ |
| 5) 血漿miR-21と予後不良例は関連があるか？ | ……………予後予測のマーカーとなるか？ |
| 6) HNSCCの治療後、どれくらいで治療効果判定できるか？ | ……………早期発見のためのマーカーとなるか？ |

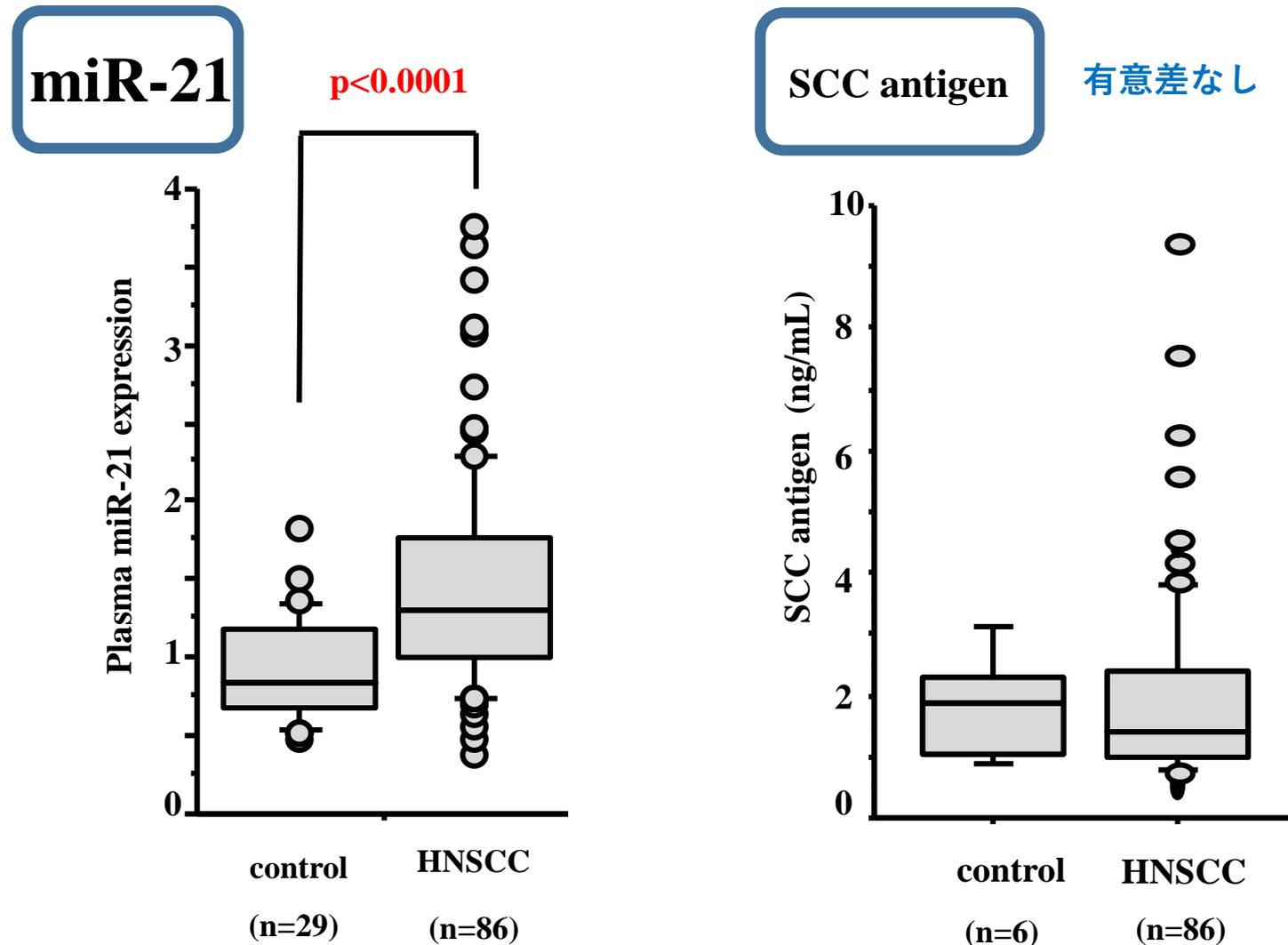
1) 血漿miR-21はHNSCCに有意に高発現する



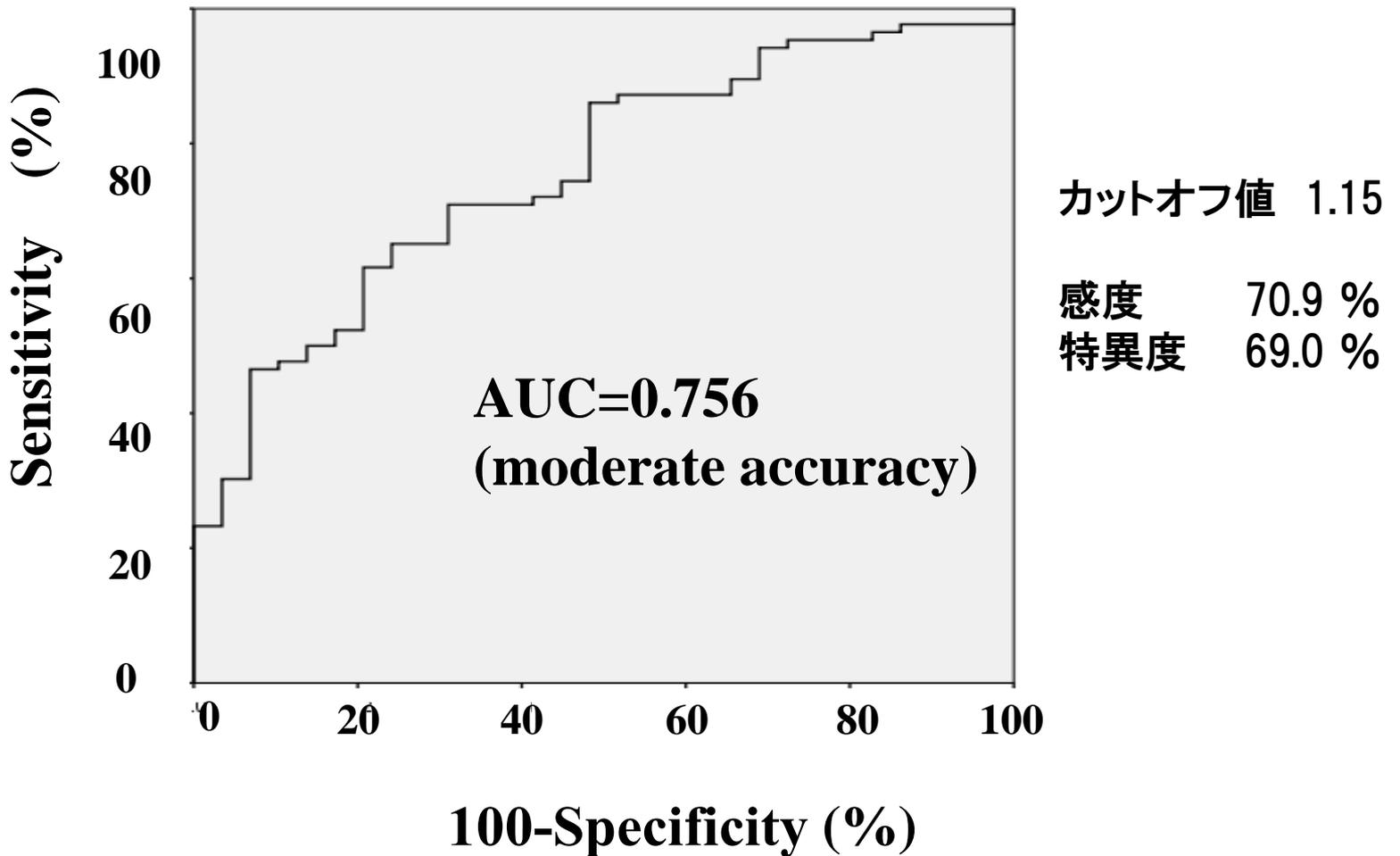
2) 血漿miR-21は進行度に応じて発現量が亢進する



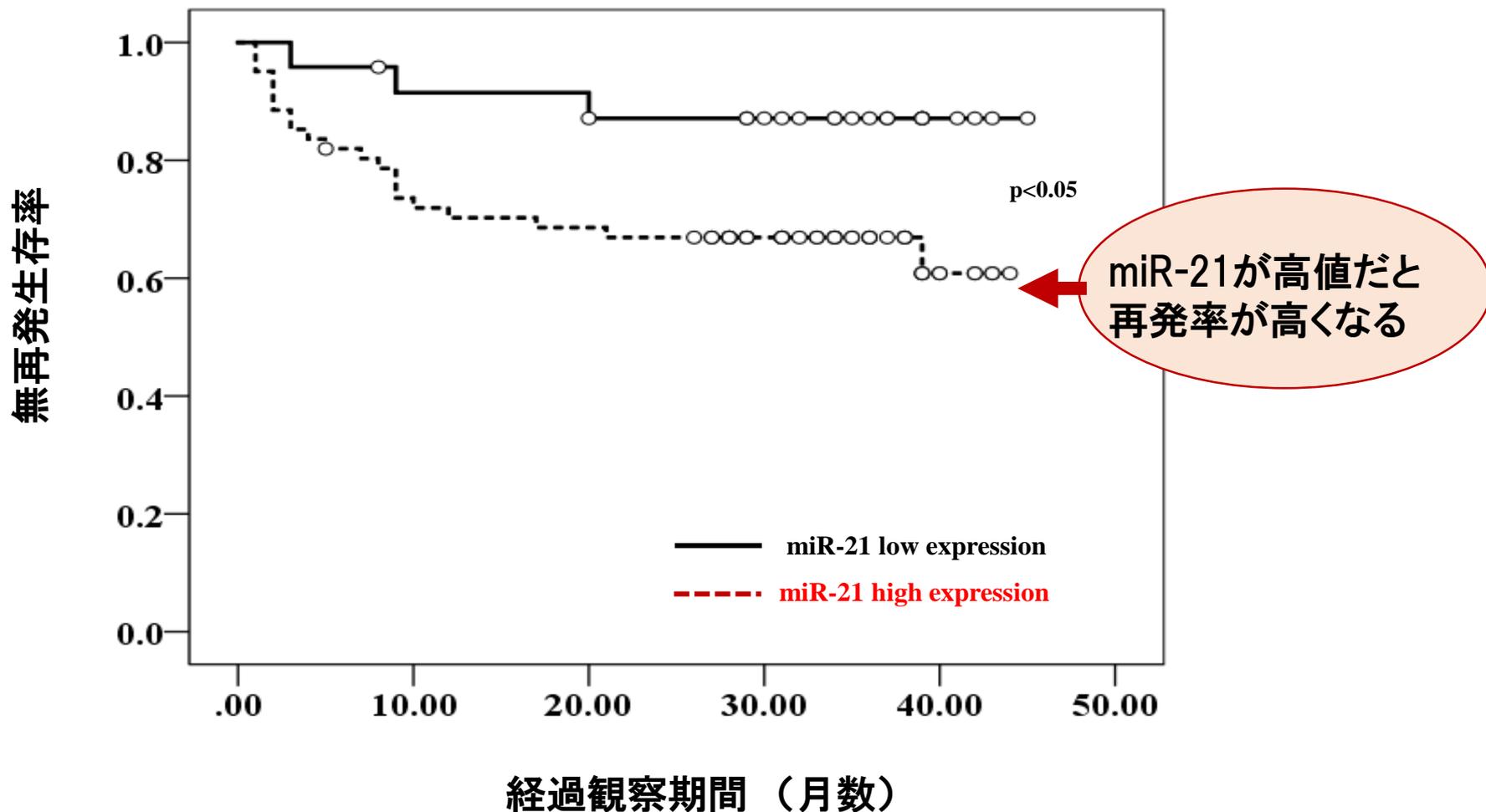
3) 血漿miR-21の方がSCC抗原よりも有用な腫瘍マーカーである。



4)ROC解析において血漿miR-21は中等度の診断能を有する

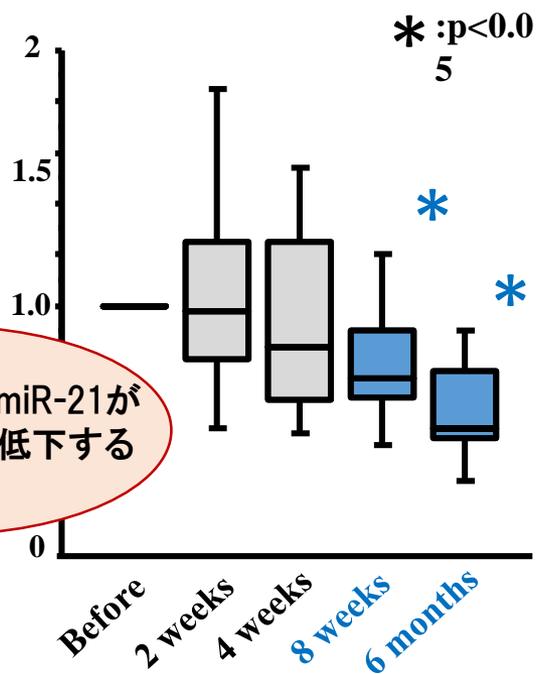


5) 血漿miR-21が高いと再発しやすい
→ 予後不良になると思われる



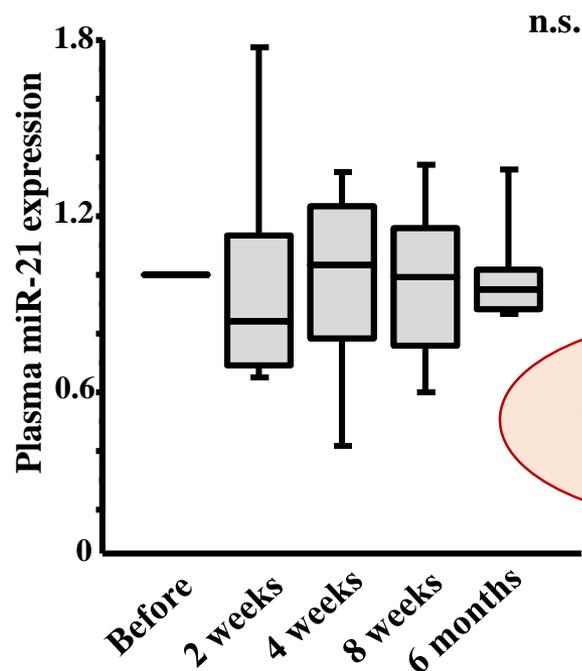
6) 治療後8週間の時点で治療効果が判定できる

再発なし 22例



再発なし例だとmiR-21が8週間の時点で低下する

再発あり 10例



再発例だとmiR-21が低下しない

本研究での新しい発見と意義

- 1) これまで治療後どれくらいでマイクロRNAが低下してくるのか分からなかった。
.....頭頸部扁平上皮癌における血漿miR-21の縦断的研究は世界初
(他癌の領域でも、血漿マイクロRNAの縦断的研究は3編程度)
- 2) 治療後の評価にはPETが最も優れているが、正確な診断には治療後3か月待たなくてはいけなかった
....今回の結果は、血漿miR-21はPETより早く治療評価判定できることを示唆している
- 3) 既存のSCC抗原との比較をした報告もなし
...血漿miR-21が明らかにSCC抗原より有用であることを示している。

今後の展望

1) これまではまだ研究ベースの段階

.....血漿miR-21を早期に実臨床レベルで使えるようにしたい

2) さらに精度の高い腫瘍マーカーを目指して

.....HNSCCの患者の血液を網羅的に探索し、複数個のmiRNAを同定し、さらに精度の高い腫瘍マーカーを目指したい。それらを用いた縦断的研究を行い、治療効果判定マーカーとしての意義もさらに検討したい。

**本研究成果は、英国医学雑誌「Carcinogenesis
(カルチノジェネシス)」に2019年4月11日に
オンライン版で 発表されました**