

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：膵管内乳頭粘液腫瘍患者における超早期膵癌捕捉技術の開発  
( 15ck0106030h0002 )
2. 研究開発代表者：萩原淳司（公立大学法人 大阪市立大学医学部・肝胆膵病態内科学）
3. 研究開発の成果：

（背景）国立がん研究センターの発表によると、膵癌は、死亡者数(32800人/年)が癌部位別死亡者数の4位をしめる予後不良の難治癌である。8割はステージ4の進行膵癌として発見され、その5年生存率は僅か3%である。膵癌罹患患者の2%であるがステージ1以下で見つかることがあり、その5年生存率は60%である。このことから膵癌を超早期に発見することは、膵癌による予後の向上と死亡者数減少をもたらす厚生労働行政上非常に重要である。

（解析検体数の準備状況）膵癌、IPMN患者検体は大阪市立大学にて本研究プロジェクトを開始後2016年3月までに、400名が本研究に登録された(UMIN No. 17958)。また、京都大学では別コホートとして解析予定100検体以上準備ができています。

（解析結果）膵癌群、膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)群、非膵臓疾患群の血清それぞれ900 $\mu$ lから、エクソソーム濃縮画分由来のtotal RNAを用いmiRNAマイクロアレイ(Ver 21.0)(Agilent)と次世代シーケンサー(NGS) Miseq(Illumina)よりmiRNA発現解析を行った。miRNAの発現を主成分分析で膵疾患(膵癌+IPMN)と非膵疾患に分別を試みたところマイクロアレイ解析では既知11種のmiRNAの発現情報で膵臓疾患(膵癌+IPMN)と非膵臓疾患の分別が91.6%の正確性で行う事が出来た。またNGSでは既知19種のmiRNAの発現情報で95.8%の正確性であった。但し、既知のmiRNAの発現情報では、膵疾患と非膵疾患の二群に分別するとは可能であったが、膵癌、IPMN、非膵疾患の三群に分別することは困難であった。そのためNGS解析によって得られた新規168種のmiRNA候補を使って分別を試みたところ、そのうち10種は、膵癌あるいはIPMNのみで検出された。これらの新規miRNA候補は、その発現量・パターンから膵癌とIPMNの分別に有用と考えられ、今までは存在していない血液検査によるIPMN由来膵癌診断の可能性を初めて示した。また、膵がん患者血液中で異常に高発現しているmiRNAについて、そのメチル化状態を解析したところ、一部のmiRNAでは、腫瘍特異的なDNAメチル化レベルの低下が認められた。

（特許など）新規miRNA候補における超早期膵癌診断方法につき国内特許申請した。

特許出願：

出願番号： 特願 2016-42008

出願日： 平成 28 年 3 月 4 日

発明の名称： 膵管内乳頭粘液腫瘍又は膵癌の診断に使用するためのバイオマーカー及び当該バイオマーカーを用いた膵管内乳頭粘液腫瘍又は膵癌の検査方法