

論文内容の要旨

Potential Utility of Circulating MicroRNA-483 as a Biomarker for IGF-II-Associated Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia

IGF-II 関連非膵島細胞腫瘍性低血糖症における血中 MicroRNA-483 の
バイオマーカーとしての有用性

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野

大学院生 羽田 幹子

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2025 年掲載予定

【背景と目的】

内因性低血糖症のうち、膵外腫瘍に伴う低血糖症を総称して、非膵島細胞腫瘍性低血糖症 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH) という。NICTHはインスリノーマに次いで高頻度の内因性空腹時低血糖症の原因疾患である。多くの場合、膵外腫瘍から高分子量の IGF-II (Big IGF-II) が分泌されることで発症し、原因として孤立性線維性腫瘍などの間葉系腫瘍や肝細胞癌などの上皮性腫瘍が高頻度で報告されている。NICTHでは多くの症例で血清 IGF-II 値が基準範囲にとどまるため診断の補助とならない。そのため診断には Western blot による IGF-II 分子量の確認が必要であるが、この検査は限られた研究機関でしか実施できず、時間も要することから NICTH の診断の遅れや見逃しにつながる事が指摘されてきた。NICTH では血清 IGF-I 値が低下するため、IGF-II/IGF-I が 10 を超えることが多く、これが診断の補助に用いられてきた。しかし、この IGF-II/IGF-I も偽陽性や偽陰性が多く、より簡便で正確な診断バイオマーカーの確立が課題であった。miR-483 は *IGF2* 遺伝子のイントロン領域にコードされ、IGF-II と共発現する。本研究では、miR-483 が IGF-II 産生性 NICTH の診断や治療効果判定のためのバイオマーカーとして有用であるかを検討することを目的とした。

【方法】

- (1) NICTH 疑い患者 145 例の血清で、Big IGF-II の有無を判別し (Western blot) 、IGF-II (ELISA) 、miR-483-5p、-3p (qPCR) の濃度を Big IGF-II の有無と比較した。これらに IGF-II/IGF-I を加え、IGF-II 産生性 NICTH 診断に対する ROC 解析を行った。
- (2) IGF-II 産生性 NICTH の腫瘍摘出手術を受けた 25 例で、血清 IGF-II と miR-483-5p、-3p 濃度の手術前後での変化を比較した。
- (3) IGF-II 産生性 NICTH の腫瘍摘出手術を受けた 11 例で腫瘍とその周囲組織の Big IGF-II、*IGF2* mRNA、miR-483-5p、-3p の発現量を測定した。

【結果】

- (1) 血清 145 サンプルのうち、Big IGF-II が検出されたサンプル (n = 100) では、正常 IGF-II のみが検出されたサンプル (n = 45) と比較して、IGF-II、IGF-II/IGF-I、miR-483-5p、-3p の濃度が有意に高値であった。また、Big IGF-II 検出に対する ROC 曲線下面積は、それぞれ 0.73、0.70、0.85、0.75 であり、miR-483-5p が最も大きく、IGF-II/IGF-I と比較しても有意差をみとめた (P = 0.0071) 。
- (2) 腫瘍摘出後に低血糖発作が消失し、Big IGF-II が検出されなくなった症例の血清では、miR-483-5p の濃度が術後に有意に低下したが (P = 0.0016) 、IGF-II と miR-483-3p の濃度は術前後での変化はなかった。

(3) 腫瘍組織内の *IGF2* mRNA、miR-483-5p、-3p の発現量は、腫瘍外の組織と比較して、有意に高値であった。miR-483-5p、-3p の発現パターンを比較すると、血清では miR-483-5p が優位であったが、腫瘍組織内では miR-483-3p が優位であった。

【考察】

NICTH は、内因性低血糖症の原因の第 2 位であるものの、既報の大半が症例報告レベルの 1 例から少数例を対象としたものであり、本研究のような多施設かつ 100 例超を対象とした研究はほとんど存在しない。本研究において、Big IGF-II が検出された血清では miR-483-5p、-3p の濃度が高値を示し、IGF-II 産生性 NICTH 診断に対する ROC 曲線下面積は miR-483-5p が最も大きく、IGF-II/IGF-I と比較しても有意差を認めたことから、miR-483-5p の IGF-II 産生性 NICTH の診断的バイオマーカーとしての有用性が支持された。また、Big IGF-II 産生腫瘍の摘出術後に、血清 miR-483-5p が低下した事実は、IGF-II 産生性 NICTH の治療効果判定にも有用である可能性を示している。さらに同腫瘍組織での miR-483 の発現解析によって、Big IGF-II 産生腫瘍組織での miR-483 の過剰産生が初めて確認された。

【結語】

IGF-II 関連 NICTH の診断および治療効果判定において、血清 miR-483-5p は有用なバイオマーカーであることが示された。特に、miR-483-5p の診断能が、古典的な診断補助指標である IGF-II/IGF-I の診断能を上回った事実は、今後の臨床応用の可能性を広げるものである。