

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Potential utility of circulating microRNA-483 as a biomarker for IGF-II-associated non-islet cell tumor hypoglycemia

非膵島細胞腫瘍性低血糖症の診断と治療における miR-483 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 and Metabolism 2025 掲載予定

内因性低血糖症のうち、膵外腫瘍に伴う低血糖症は非膵島細胞腫瘍性低血糖症 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH) と総称される。NICTH はインスリノーマに次いで高頻度に見られる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 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に報告されている。NICTH では、血清 IGF-II 値が基準範囲内にとどまる症例が多く、単独での診断には寄与しない。そのため、診断には Western blot による IGF-II 分子量の確認が必要となるが、この検査は限られた研究機関でしか実施できず、時間も要するため、NICTH の診断の遅れや見逃しが課題とされてきた。したがって、より簡便で正確な診断バイオマーカーの確立が求められている。

miR-483 は IGF2 遺伝子のイントロン領域にコードされ、IGF-II と共発現することが確認されている。そこで本論文では、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。

NICTH 疑い患者 145 例の血清で、Big IGF-II の有無を判別し、IGF-II、miR-483-5p、miR-483-3p の濃度を Big IGF-II の有無で比較した。さらに IGF-II/IGF-I 比を加えたうえで、IGF-II 産生性 NICTH 診断における ROC 解析を行った。また、腫瘍摘出手術を受けた 25 例において、血清 IGF-II、miR-483-5p、miR-483-3p 濃度の変化を比較した。さらに、腫瘍摘出手術を受けた 11 例で腫瘍とその周囲組織における Big IGF-II、IGF2 mRNA、miR-483-5p、miR-483-3p の発現量を測定した。

145 サンプルのうち、Big IGF-II が検出された 100 サンプルでは、検出されなかった 45 サンプルと比較して、IGF-II、IGF-II/IGF-I 比、miR-483-5p、miR-483-3p の濃度が高値であった。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 比と比較しても有意差が認められた ($p=0.0071$)。また、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では、血清 miR-483-5p 濃度が術後に有意に低下した ($p=0.0016$)。一方で、IGF-II および miR-483-3p の濃度には術前後での有意な変化はなかった。腫瘍組織における IGF2 mRNA、miR-483-5p、miR-483-3p の発現量は、腫瘍外組織と比較して高値であった。miR-483-5p、miR-483-3p 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。

第二次審査では、腫瘍の種類による miR-483 の発現量の違い、IGF-II および Big IGF-II の受容体に対する親和性の差異、術後に miR-483-5p が増加した症例の特徴や再発リスクの程度、さらには miR-483 の治療応用の可能性について質疑が行われた。それぞれの問いに対して的確な回答がなされ、本研究に関する十分な知識を有していることが示された。

本研究により、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 が有用なバイオマーカーであることが示された。さらに本研究の遂行を通じて、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることも示された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。