

論文審査の要旨

報告番号	総研第 1681 号	学位申請者	山城 康太
審査委員	主査	中村 典史	学位 博士(歯学)
	副査	佐藤 友昭	副査 田中 達朗
	副査	西 恭宏	副査 石畑 清秀

Exosome-Derived microRNAs from Mouthrinse Have the Potential to Be Novel Biomarkers for Sjögren Syndrome

(うがい液中のエクソソーム由来マイクロ RNA は、シェーグレン症候群の新規バイオマーカーとしての可能性を持つ)

シェーグレン症候群(以下 SS)は、涙腺や唾液腺などの腺組織の破壊により涙液や唾液の産生低下を来し、眼や口腔の乾燥症状を呈する自己免疫疾患である。診断のためには、侵襲的な組織生検や煩雑な画像検査、採血など複数の検査を要し、患者の負担となっている。疾患のスクリーニング検査や病勢の進行を簡便にモニタリングできる検査ツールも確立されていない。したがって、学位申請者らは SS には非侵襲的で簡便な新しい検査法が必要であると考え、一定量の液体で口腔内をすすぐことで、唾液が少なくドライマウス症状のある SS 患者でも簡便に検体の採取が可能であるうがい液に着目した。この研究では、SS の診断バイオマーカーとしてうがい液中のエクソソーム由来 miRNA を同定し、非侵襲的な新しい検査法を開発することを目的とした。SS と健常グループそれぞれ 24 人を対象としてうがい液を採取し、そのうがい液のエクソソーム中に含まれているマイクロ RNA を解析した。マイクロアレイで 2 群間を比較し、バイオマーカー候補 12 種類を決定した。絞り込んだマイクロ RNA に対し、さらにリアルタイム PCR で 2 群間の発現量の比較および統計解析を行った。統計的に有意差のみられたマイクロ RNA を用いて診断予測モデル(Index)の構築を行った。その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 単変量解析にて、let-7b-5p, miR-1290, miR-34a-5p および miR-3648 が、SS 群で有意に発現増加していた。
- 2) 多変量解析では、miR-1290 と let-7b-5p の 2 つに有意差を認め、疾患への影響が強いことがわかった。
- 3) miR-1290 と let-7b-5p を組み合わせて Index を作成したところ、2 群間で統計的な有意差を認めた。ROC 曲線の AUC は 0.856(有意差あり)で、良好な診断能を有していた。
- 4) ROC 曲線から得たカットオフ値(0.43)を診断指標にしたところ、この Index は感度 91.7%、特異度 83.3%、陽性的中率 84.6%、陰性的中率 90.9%であり、高い診断力を有していた。

うがい液中のエクソソームを解析した結果、SS 群で発現上昇していたマイクロ RNA があり、Index の診断性能も既存の自己抗体に匹敵する精度を持っていた。うがい液の採取は安全・容易で、疾患のスクリーニングやモニタリングへの応用が期待でき、低侵襲で繰り返し採取が可能なた点では優位性があり、新規の検査ツールとしての応用が期待できる。今後は、ドライマウス患者や他の自己免疫疾患(RA, SLE など)との比較検討を行い、SS においての特異性の追及が必要と考える。

本研究は、シェーグレン症候群の新規バイオマーカーとして有意な結果が出たこと、Index は既存の検査に匹敵する診断力を有していたことを示した。検体採取の簡便さ、容易さからスクリーニング検査への応用も期待でき、当該分野に非常に重要な知見を提供した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。