

miRNA levels are associated with body mass index in endometrial cancer and may have implications for therapy.Ravegnini G, Gorini F, Coada CA, et al. *Cancer Sci.* 2024 Jan 9. doi: 10.1111/cas.15977.**要旨**

子宮内膜癌は高所得国に多い婦人科癌であり、肥満などのリスク因子増加により発症率が増加する。著者らは 29 例の肥満関連内膜癌組織 (BMI \geq 30) と 55 例の非肥満関連類内膜癌組織 (BMI $<$ 30)、9 例の非癌肥満女性の内膜の FFPE から RNA を抽出し、TaqMan Low density array Advanced miRNA array (target miR; 384) を用いて各群の microRNA (miR) の発現状態を比較し、候補 miR を同定した後に、qRT-PCR で validation を行った。また、TCGA コホート中の BMI \geq 30 の内膜癌 235 例と BMI $<$ 30 の内膜癌 149 例を用いて validation を行った。

miR array を用いた肥満関連内膜癌症例群と非癌肥満群の比較により、PCA 分析で両群が異なる事が示され (Fig. 1A)、両群間で 62 miR が有意に発現変動 (up-regulation 51, down-regulation 11) していた (Fig. 1B)。肥満関連内膜癌群と非肥満関連類内膜癌群の比較では、PCA 分析で両群の重複が見られ、miR プロファイルの類似性があることが示された (Fig. 2A)。両群間で多重検定補正した場合、有意な miR は存在しなかったが、未補正 p 値で有意であった 11 miR はいずれも up-regulation していた (Table 1, Fig. 2B)。発現変動を示した miR のうち miR-199a-5p, miR-449a, miR-2110 の 3 miR を qRT-PCR で validation したところ、miR-449a のみが有意な発現変動を示した。TCGA コホートでも miR-199a-5p, miR-449a, miR-2110 の 3 miR は、両群間で有意な発現変動を示していた (Fig. 3)。TargetScan を用いて miR-199a-5p, miR-449a の標的 mRNA を予測し、さらに TCGA コホートの RNA-Seq データを用いて miR と mRNA の逆相関関係に着目し、さらに候補標的 mRNA を絞り込み、潜在的な miR-mRNA ネットワークを予測した (Fig. 4)。miR-199a-5p の標的 mRNA に基づく GO 解析では有意なものはみられなかったが、miR-449a の標的 mRNA に基づく GO 解析では肥満調節関連する GO が call された (Table 2)。TCGA コホートを用いて臨床病理学的事項との関係を検討すると、miR-199a-5p, miR-449a は低異型度、類内膜癌で有意に高値であり (SupFig. 5A-B)、miR-449b はリンパ節陰性例で有意に高値であった (SupFig. 5C)。また、miR-449a 高発現群は OS を延長した (SupFig. 5D)。

Take Home Message

抄読会 令和6年2月9日

肥満がリスク因子となる低異型度類内膜癌は、miR-449a の高発現による肥満関連 mRNA の脱制御環境下にある可能性がある。

抄読者 刑部光正