

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6155194号
(P6155194)

(45) 発行日 平成29年6月28日 (2017. 6. 28)

(24) 登録日 平成29年6月9日 (2017. 6. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/09 (2006. 01)

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 M 1/00 (2006. 01)

C 1 2 M 1/00 A

G O 1 N 33/53 (2006. 01)

G O 1 N 33/53 M

G O 1 N 33/543 (2006. 01)

G O 1 N 33/543 5 O 1 A

請求項の数 14 (全 192 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-540026 (P2013-540026)
 (86) (22) 出願日 平成23年11月17日 (2011. 11. 17)
 (65) 公表番号 特表2013-544098 (P2013-544098A)
 (43) 公表日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/061237
 (87) 国際公開番号 W02012/068400
 (87) 国際公開日 平成24年5月24日 (2012. 5. 24)
 審査請求日 平成26年11月11日 (2014. 11. 11)
 (31) 優先権主張番号 61/414, 778
 (32) 優先日 平成22年11月17日 (2010. 11. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515081394
 インターベース ダイアグノスティックス
 リミテッド ライアビリティ カンパニ
 ー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 パ
 ーサイパニー インターベース パークウ
 ェイ 300 モリス コーポレイト セ
 ンター 1 ビルディング エイ
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 良性甲状腺新生物と悪性甲状腺新生物を区別するためのバイオマーカーとしてのmiRNA

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象由来の甲状腺試料において少なくともmiR-375の発現レベルを測定する工程を含む、対象における甲状腺癌または甲状腺癌の型の検査方法であって、

(a) 健常組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の低下が、甲状腺濾胞癌 (FTC) を示す；

(b) 健常組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の増加が、甲状腺髄様癌 (MTC) を示す；

(c) 過形成甲状腺結節組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の増加が、甲状腺乳頭癌 (PTC) またはMTCを示す；

(d) 濾胞腺腫組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の増加が、甲状腺乳頭癌濾胞亜型 (FVPTC) を示す；

(e) MTC組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の低下が、退形成性甲状腺癌 (ATC)、FTC、またはFVPTCを示す；

(f) PTC組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の低下が、FTCを示す；または

(g) FVPTC組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-375の発現の低下が、FTCまたはATCを示す、

方法。

【請求項 2】

甲状腺試料において少なくともmiR-146b-5pの発現レベルを測定する工程をさらに含み、

- (a) 健常組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、PTCまたはFVPTCを示す；
- (b) 過形成結節（NOD）から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、PTCまたはFVPTCを示す；
- (c) 濾胞腺腫組織またはMTCから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、FVPTCを示す；
- (d) FTCから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、PTCまたはFVPTCを示す；
- (e) ATCまたはMTCから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、PTCを示す；または
- (f) ATCから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-146b-5pの発現の増加が、FVPTCを示す、
- 請求項1に記載の方法。

10

【請求項3】

甲状腺試料において少なくともmiR-204の発現レベルを測定する工程をさらに含み、

- (a) 健常組織から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-204の発現の低下が、PTCまたはFVPTCを示す；または
- (b) 健常またはNODから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-204の発現の低下が、MTCまたはFVPTCを示す、
- 請求項1または2に記載の方法。

20

【請求項4】

甲状腺試料において少なくともmiR-155の発現レベルを測定する工程をさらに含み、

- (a) 過形成結節（NOD）から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-155の発現の増加が、ATCまたはFVPTCを示す；
- (b) MTCから得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-155の発現の増加が、ATCまたはPTCを示す；または
- (c) 過形成結節（NOD）から得られた基準レベルと比較した甲状腺試料中のmiR-155の発現の増加が、PTCを示す、
- 請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項5】

試料が、甲状腺結節由来の、単離されたRNA、新鮮な組織もしくは細胞、凍結された組織もしくは細胞、固定された組織もしくは細胞、または包埋された組織もしくは細胞である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

試料が生検である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

生検が外科的切除または微細針吸引である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

miRNAの発現を、増幅アッセイ法またはハイブリダイゼーションアッセイ法によって測定する、請求項1に記載の方法。

40

【請求項9】

以下の工程を含む、未分類の甲状腺試料を甲状腺乳頭癌として同定する方法であって、対象由来の未分類の甲状腺試料に由来するmiR-375、miR-146b-5p、miR-138-1*、およびmiR-204のマイクロRNAの発現レベルを測定して、マイクロRNAプロファイルを作製する工程；

対象由来の未分類の甲状腺試料に由来するプロファイルにおけるマイクロRNAの発現レベルを、各miRNAに対する正常の甲状腺の基準レベルと比較する工程；ならびに

miR-375、miR-146b-5pのプロファイル発現レベルが、正常の基準レベルと比較して増加

50

し、且つmiR-138-1^{*}およびmiR-204が、正常の基準レベルと比較して低下している場合に、未分類の甲状腺試料を甲状腺乳頭癌として同定する工程を含む、方法。

【請求項 10】

基準レベルが、正常の甲状腺試料中の測定されたmiRNAの平均発現レベルである、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

試料が生検である、請求項9に記載の方法。

【請求項 12】

生検が外科的切除または微細針吸引である、請求項11に記載の方法。

10

【請求項 13】

miRNAの発現を、増幅アッセイ法またはハイブリダイゼーションアッセイ法によって測定する、請求項9に記載の方法。

【請求項 14】

miR-146b-5pが、正常の基準レベルと比較して甲状腺試料において40倍を上回って増加する、請求項9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2010年11月17日に出願の米国仮特許出願第61/414,778号の優先権を主張し、その全体は参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

I. 発明の分野

本発明は全体として、分子生物学及び腫瘍学の分野に関する。より具体的には、本発明は、マイクロRNA(miRNA)分子を伴う方法及び組成物並びに癌の診断及び/又は予後予測に関する。特定の側面には、甲状腺癌の診断及び予後予測におけるmiRNAの使用が含まれる。

【背景技術】

【0003】

II. 背景

30

大部分の甲状腺癌はランダムに発生する。しかしながら、疾患(例えば、ホジキン病及びグレーブス病)の治療による放射線の照射又は偶発的な放射線への曝露にかかわらず、放射線を浴びた個体では甲状腺癌の発生率がより高いことを、複数の報告が示している。小児期の放射線被曝は、唯一、十分に裏付けられている甲状腺癌発症のリスク因子である。さらに、まれな症状の甲状腺癌である甲状腺髄様癌は遺伝的素因と関連しており、また、およそ5%の非甲状腺髄様癌が遺伝性である。グレーブス病、甲状腺炎、甲状腺腫の病歴、又は家族性腺腫性ポリポージス(FAP)の家族歴を有する患者は甲状腺癌発症のリスクが高い。多くの甲状腺癌は進行が遅く、一般的に、初期に検出されれば治療可能である。しかしながら、一部の甲状腺腫瘍は急速に進行する場合がある。

【0004】

40

甲状腺腫瘍には、良性腺腫から悪性腫瘍までの様々な病変が包含される。癌は、高分化型、低分化型、又は未分化型(退形成)となる可能性がある。95%を超える甲状腺癌は甲状腺の濾胞細胞に由来し、癌の2~3%(甲状腺髄様癌)は甲状腺のC細胞に由来し、腫瘍のおよそ1%は退形成性である。全甲状腺癌のおよそ80%は濾胞細胞由来の甲状腺乳頭癌(PTC)であり、これは局所リンパ節に広がる可能性がある。PTCの高細胞型変異体(TCV)は、PTCの最も一般的な形態であり、かつ、急速に進行する。2番目によく見られる型の腫瘍、すなわち全癌のおよそ15%は甲状腺濾胞癌(FTC)であり、これは従来型又は膨大性(ハースル)細胞性である場合もある。FTCは正常細胞又は既存の良性濾胞腺腫のいずれからも発生する可能性があり、血行性伝播を特徴とする。PTCとFTCは両方とも高分化型の癌であり、一般に進行が遅く、予後が良い。対照的に

50

低分化型の癌（PDC）及び退形成性の甲状腺癌（ATC）は急速に進行し、正常細胞から、又は既存のPTC若しくはFTCが進行した結果発生する可能性のある、致死的な腫瘍である。幸いなことにATCは甲状腺癌の約5%とまれな疾患であり、診断が容易である。

【0005】

甲状腺癌は比較的まれな疾患であるが、甲状腺結節は非常によく見られる。甲状腺結節の大部分が良性であるため、医師にとって引き続き課題となっているのは、良性結節と悪性結節を正確に区別することである。甲状腺結節の悪性度を評価するための現行の基準である微細針吸引生検の細胞学は特異性に欠けることが多く、最大40%の例で悪性度を決定することができない。最近では、BRAF、RAS、RET/PTC、及びPAX8 / PPAR などの遺伝子の突然変異又は転座に関する分子検査が甲状腺癌の診断に使用されてきている。しかしながら、いくつかの甲状腺癌はこれらの遺伝子に突然変異をもたず、またこれらのマーカーのいくつかは悪性度に関する特異性が低い。

10

【0006】

近年、マイクロRNAが甲状腺癌を含む様々な癌の原因となっている。マイクロRNA（miRNA）は、タンパク質をコードしていない遺伝子から転写されるより長い前駆体から生じる、短い（16～29ヌクレオチドの長さ）RNA分子である（Carriingtonら、2003）。前駆体は細胞内のタンパク質によって処理され、短い2本鎖miRNAが生成される。miRNAの鎖のうちの1本は、RNA誘導型サイレンシング複合体（RISC）と呼ばれる、タンパク質とmiRNAとの複合体中に組み入れられる。このmiRNAがRISC複合体を標的mRNAに誘導し、その後、miRNA又はその標的mRNAの配列相補性の度合に応じて、標的mRNAを分解するか或いは翻訳段階で抑制する（Baggàら、2005；Limら、2005）。

20

【0007】

良性甲状腺結節と悪性甲状腺結節を区別でき、かつ、異なる型の甲状腺癌を区別できる甲状腺癌マーカーがさらに必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

甲状腺結節の術前評価を改善するために、既存の方法とは別の方法が強く必要とされていることを本発明者らは認識した。新しい評価方法は、不必要な甲状腺手術の数とそれに伴う費用及び疾病を低減することで、臨床ケアに大きな影響を及ぼすと考えられる。特定の側面では、正常な甲状腺、状態の良い甲状腺、及び様々な型の甲状腺癌を含むがこれらには限定されない、様々な型の病気の組織、正常な組織、癌組織、及び/又は異常な組織で発現に違いがある又は適切に制御されていないmiRNAを同定することによって、甲状腺癌を診断する及び予後を予測するためのさらなる方法を提供する。さらに、患者由来の試料に関して決定した、選択したmiRNAのレベル（増加又は低下）に基づく甲状腺癌の診断方法及び甲状腺癌の型を同定する方法もまた記述する。

30

【0009】

特定の態様において、方法は、対象由来の甲状腺試料中の、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、miR-934、miR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、miR-181a-2*、miR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、miR-1470、miR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、miR-554、miR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a又はmiR-379から選択される1種類以上のmiRNAの発現レベルを測定する工程を含み、基準レベルに対する試料中のmiRNA発現レベルの変化が前悪性又は悪性甲状腺結節であることを示す、対象における前悪性

40

50

又は悪性甲状腺結節の検出に関する。

【 0 0 1 0 】

バイオマーカー、例えばmiRNAに関する場合、「基準レベル」とは、健常個体又は対照集団におけるバイオマーカーのレベル又は量を指す。基準レベル又は基準量は、健常個体の生体試料を得てバイオマーカーを検出することによって、又は既知のレベル若しくは量又は対照集団から予め決定しておいたレベル若しくは量を考慮することによって決定することができる。

【 0 0 1 1 】

特定の側面では、試料中のmiR-1274a、miR-1274b、miR-720、若しくはmiR-1260レベルの基準レベルに対する増加、又はmiR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934レベルの基準レベルに対する低下、又はそれらの組み合わせが、前悪性又は悪性甲状腺結節であることを示す。

10

【 0 0 1 2 】

特定の側面では、miR-1274aと、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

20

miR-1274bと、miR-1274a、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-720と、miR-1274a、miR-1274b、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

30

miR-1260と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-206と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

40

miR-92b*と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、15miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-1202と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934

50

のうちの1種類以上と；又は

miR-1300と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-663と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

10

miR-149*と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-631と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

20

miR-936と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-5206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-187*と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

30

miR-1182と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-198、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-198と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-765、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

40

miR-765と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-648、若しくはmiR-934のうちの1種類以上と；又は

miR-648と、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、若しくはmiR-934

50

のうちの１種類以上と；又は

miR - 934 と、miR - 1274a、miR - 1274b、miR - 720、miR - 1260、miR - 206、miR - 92b*、miR - 1202、miR - 1300、miR - 663、miR - 149*、miR - 631、miR - 936、miR - 187*、miR - 1182、miR - 198、miR - 765、若しくはmiR - 648のうちの１種類以上とのレベルが測定される。

【0013】

さらなる側面では、miR - 1274a、miR - 1274b、miR - 720、miR - 1260、miR - 206、miR - 92b*、miR - 1202、miR - 1300、miR - 663、miR - 149*、miR - 631、miR - 936、miR - 187*、miR - 1182、miR - 198、miR - 765、miR - 648、及びmiR - 934のレベルが測定される。

10

【0014】

特定の側面では、悪性甲状腺結節とは、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺濾胞癌（FTC）、又は甲状腺乳頭癌濾胞垂型（FVPTC）である。さらなる側面では、試料中のmiR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、若しくはmiR - 181a - 2*レベルの基準レベルに対する増加；又は試料中のmiR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、又はmiR - 1470レベルの基準レベルに対する低下；又はそれらの組み合わせが悪性甲状腺結節であることを示す。

20

【0015】

さらなる側面では、miR - 142 - 5pと、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 146b - 3pと、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 146b - 5pと、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

30

miR - 181a - 2*と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 7と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 204と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 135b*、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

40

miR - 135b*と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 1322、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 1322と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 145、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 145と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 146b - 5p、miR - 181a - 2*、miR - 7、miR - 204、miR - 135b*、miR - 1322、若しくはmiR - 1470のうちの１種類以上と；又は

miR - 1470と、miR - 142 - 5p、miR - 146b - 3p、miR - 14

50

6 b - 5 p、mi R - 1 8 1 a - 2 *、mi R - 7、mi R - 2 0 4、mi R - 1 3 5 b *、mi R - 1 3 2 2、若しくはmi R - 1 4 5のうちの1種類以上とのレベルが測定される。

【0016】

特定の側面では、mi R - 1 4 2 - 5 p、mi R - 1 4 6 b - 3 p、mi R - 1 4 6 b - 5 p、mi R - 1 8 1 a - 2 *、mi R - 7、mi R - 2 0 4、mi R - 1 3 5 b *、mi R - 1 3 2 2、mi R - 1 4 5、及びmi R - 1 4 7 0のレベルが測定される。

【0017】

特定の側面では、試料中のmi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4レベルの基準レベルに対する増加；又は試料中のmi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9レベルの基準レベルに対する低下；又はそれらの組み合わせが、前悪性甲状腺結節であることを示す。

【0018】

特定の側面では、mi R - 1 2 2 7と、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 1 8 2 *と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 3 7 2と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 4 9 1 - 3 pと、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 5 5 4と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 1 2 2 8と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 1 2 5 8と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 1 3 0 aと、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 9 1 2、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

mi R - 1 9 1 2と、mi R - 1 2 2 7、mi R - 1 8 2 *、mi R - 3 7 2、mi R - 4 9 1 - 3 p、mi R - 5 5 4、mi R - 1 2 2 8、mi R - 1 2 5 8、mi R - 1 3 0 a、mi R - 2 0 0 a *、mi R - 3 7 6 a若しくはmi R - 3 7 9のうちの1種類以上と、又は

10

20

30

40

50

miR - 200a* と、miR - 1227、miR - 182*、miR - 372、miR - 491 - 3p、miR - 554、miR - 1228、miR - 1258、miR - 130a、miR - 1912、miR - 376a 若しくは miR - 379 のうちの 1 種類以上と、又は

miR - 376a と、miR - 1227、miR - 182*、miR - 372、miR - 491 - 3p、miR - 554、miR - 1228、miR - 1258、miR - 130a、miR - 1912、miR - 200a*、若しくは miR - 379 のうちの 1 種類以上と、又は

miR - 379 と、miR - 1227、miR - 182*、miR - 372、miR - 491 - 3p、miR - 554、miR - 1228、miR - 1258、miR - 130a、miR - 1912、miR - 200a*、若しくは miR - 376a のうちの 1 種類以上とのレベルが測定される。

【0019】

特定の側面では、miR - 1227、miR - 182*、miR - 372、miR - 491 - 3p、miR - 554、miR - 1228、miR - 1258、miR - 130a、miR - 1912、miR - 200a*、miR - 376a 及び miR - 379 のレベルが測定される。

【0020】

特定の側面において、前悪性甲状腺結節は、濾胞腺腫 (FA) である。

【0021】

特定の側面において、基準レベルは、基準となる過形成結節 (NOD) 試料において測定された miRNA の発現レベルの平均である。さらなる側面において基準レベルは、基準となる濾胞腺腫 (FA) 試料において測定された miRNA の発現レベルの平均である。

【0022】

特定の側面において、miRNA の発現レベルは、基準レベルの少なくとも 4、6、8、10、20、又は 40 倍未満である場合、又は基準レベルの少なくとも 4、6、8、10、20、又は 40 倍を上回る場合に、低下又は増加している。

【0023】

試料は、甲状腺結節由来の単離した RNA、新鮮な組織若しくは新鮮な細胞、凍結した組織若しくは凍結した細胞、固定した組織若しくは固定した細胞、又は包埋した組織若しくは包埋した細胞であってよい。特定の側面では、試料は外科的切除又は微細針吸引などの生検材料である。

【0024】

態様は、対象から試料を得る工程、試料由来の miRNA を標識する工程、及び / 又は標識した miRNA を 1 種類以上の miRNA プローブにハイブリダイズさせる工程、のうちの 1 つ以上をさらに含んでもよい。特定の側面では、miRNA プローブを支持体に結合させる。支持体は、ガラス、プラスチック、金属、又はラテックスであってよいが、これらには限定されない。さらなる側面では、支持体は平面又はビーズである。

【0025】

方法は、miRNA レベルのプロファイルが悪性甲状腺結節を示す場合に、対象が甲状腺癌であると診断する工程；予後予測を提供する工程；miRNA レベルに関する報告を提供する工程；測定した miRNA レベルに基づいて悪性甲状腺結節を分類する工程；及び / 又は治療に対する甲状腺結節の応答性を評価する工程；のうちの 1 種類以上をさらに含む場合がある。本明細書で使用する場合、用語「診断」は、悪性甲状腺新生物と良性甲状腺新生物を区別することを指す。本明細書で使用する場合、用語「予後予測の提供」は、甲状腺癌の予想される経過及び見通しを提供することを指す。

【0026】

特定の側面では、miRNA の発現レベルは、増幅アッセイ法又はハイブリダイゼーションアッセイ法によって測定される。増幅アッセイ法は、定量的 RT - PCR 等の定量的

10

20

30

40

50

増幅アッセイ法であってよいが、これには限定されない。ハイブリダイゼーションアッセイ法は、アレイハイブリダイゼーションアッセイ法又は溶液ハイブリダイゼーションアッセイ法であってよい。

【0027】

いくつかの態様では、1種類以上のmiRNA若しくはmiRNA前駆体の発現レベル、又は1種類以上のmiRNAの標的の発現レベルを測定する工程を含む、甲状腺試料を評価するための方法を提供する。いくつかの態様では、甲状腺試料は、悪性度と関連するいずれの突然変異についても評価されていない。他の態様では、甲状腺試料は、BRAF V600E変異について試験されている。特定の例では、患者由来の甲状腺試料は、BRAF V600E変異陰性であることが分かっている。さらなる態様では、甲状腺試料は、N-Ras、H-Ras若しくはK-Rasのうちの1種類以上の点変異、及び/又はRET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、及び/又はPAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)の遺伝子変化についても、代わりに又は加えて試験されており、これらはまとめて変異として見なされる。特定の態様では、甲状腺試料は、BRAF V600E変異陰性であることが分かっている。他の態様では、甲状腺試料は、N-Ras、H-Ras、K-Ras、RET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、PAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)に変異がないことが分かっている。しかしながらさらなる態様では、甲状腺試料は、N-Ras、H-Ras、K-Ras、RET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、PAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)等の甲状腺の悪性度に関連する変異をもつことが分かっている。いくつかの態様において患者は、miR-146bの発現に関して甲状腺試料を試験されることにより(Chouら、2010、参照することにより本明細書に組み込まれる)、BRAF V600Eの変異について試験される。

【0028】

いくつかの態様では、以下で議論される方法及び工程は、BRAF V600E変異陰性であることが分かっている甲状腺試料、N-Ras、H-Ras、K-Ras、RET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、及び/又はPAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)中に変異があることがわかっている甲状腺試料、又はBRAF V600E、N-Ras、H-Ras、K-Ras、RET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、及びPAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)中に変異がないことが分かっている甲状腺試料、又はBRAF V600E、N-Ras、H-Ras、K-Ras、RET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、及びPAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)に関連する変異の状態が分かっている甲状腺試料に対して実施される。いくつかの態様において方法は、甲状腺試料がBRAF V600E変異をもつか否かを決定する工程を含む。一層さらなる態様において方法は、試料をBRAF V600E変異について試験する工程を含む。このアッセイ法は、1種類以上のmiRNA又は他のバイオマーカーの発現レベルを測定する前、測定した後、又は測定するのと同時に実施してもよい。また、このアッセイ法は、試料のN-Ras、H-Ras、及び/又はK-Ras及び/又はRET/PTC1(転座)、RET/PTC3(転座)、及び/又はPAX8-PPARG融合タンパク質(PPFP)(転座)変異についての試験の前、試験の後、又は試験と同時に実施してもよい。

【0029】

マイクロRNA、すなわちmiRNAを測定するとは、成熟したマイクロRNAすなわちmiRNAの量を測定することを指すが、いくつかの態様では、2本鎖RNA分子又はRNAヘアピン構造などの未成熟な又は未処理の形態のmiRNAのレベルを測定することによって、成熟miRNAが間接的に決定され得ると企図される。さらにいくつかの態様では、成熟miRNAの量は、miRNAの標的又は標的相補体のうちの1種類以上の量を測定することによって決定される。miRNAの標的とは、miRNAの標的でありかつその発現がmiRNAに影響される、甲状腺細胞の内因性RNAを指す。従って、マ

マイクロRNA（すなわち成熟した形態のマイクロRNA）の量の決定に関連して本明細書で議論したいずれの態様も、いくつかの態様においては、miRNA前駆体又はmiRNAの標的（又はその相補体）のうちの1種類以上を測定することで、実施することができる。限定される場合を除き、用語「測定する」とは、直接測定することを指す。マイクロRNA分子の前駆体を直接決定することによって、成熟miRNAを間接的に決定することができる。miRNAに関連する用語「スター」がアスタリスク（*）を指すことに留意されたい。例えば、miR-222-スターはmiR-222*と同じものである。

【0030】

方法はまた、比較した発現レベルに基づいてスコアを算出することによって甲状腺試料を評価する工程を含み、このスコアは、甲状腺試料が良性、前悪性、又は悪性である確率を示す。

10

【0031】

甲状腺癌の患者を治療するための方法もまた提供する。いくつかの態様では、そのような方法は、（a）患者由来の甲状腺試料中のmiRNAの発現レベルに基づく診断スコアを得る工程、及び、（b）悪性甲状腺癌を示す診断スコアを有すると決定された患者に対し、甲状腺摘出術を実施する工程を含み、ここで非悪性、良性、又は正常な甲状腺細胞と悪性甲状腺癌細胞の発現レベルは異なり、かつ、甲状腺試料はBRAF V600E変異陰性であることが分かっている。特定の態様では、診断スコアはその試料が前悪性であることを示す。

【0032】

20

いくつかの態様において、患者は、治療計画の一環として、放射製ヨウ素の投与、放射線治療及び/又は化学療法も受ける。さらなる態様では、方法は、患者が良性の状態の甲状腺を有する若しくは有する可能性があるかと決定するか、又は患者が悪性腫瘍を有していない若しくは有していない可能性があるかと決定する工程を伴っていてもよい。そのような例では、臨床医はその後、対象に対する外科手術を行わないと決定してもよい。そのような例では、患者を継続して監視してもよい。特定の態様では、方法は、切除していない甲状腺増殖を画像化する工程、又はmiRNAレベルを測定する前及び/若しくは後に生検を実施する工程を含む。さらなる態様では、画像化又は生検は、1種類以上のmiRNAの発現レベルの測定を含む試験の1、2、3、4、5、6ヶ月後に行われる。

【0033】

30

いくつかの態様では、方法は、1種類以上のmiRNAの発現レベルに関するデータに基づいて診断スコアを決定する又は算出する工程を含む。つまり、1種類以上のmiRNAの発現レベルは少なくとも、スコアの基礎になる因子の1つである。診断スコアは、その甲状腺試料が悪性及び/若しくは進行性の腫瘍であるか、又はその甲状腺試料が前悪性であるか、又はその甲状腺試料が良性若しくは正常であるかの一般的な確率などの、生体試料についての情報を提供する。いくつかの態様では、診断スコアは、その甲状腺試料が、おそらく悪性又は非悪性のいずれかである可能性が高いという確率を表す。特定の態様では、確率値は、患者が甲状腺の悪性腫瘍を有する又は患者の甲状腺の状態が非癌性である見込みを0%から100%までの整数で表す。いくつかの態様では、確率値は、患者が有する甲状腺の状態又は増殖が特定の型にある見込みを、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、又は100%の確率を表す整数（又はこれらの中において導き出される任意の範囲）で表す。

40

【0034】

いくつかの態様では、方法は、スコア付けアルゴリズムを使用して、miRNAの発現

50

の差に関する 1 種類以上の値を評価し、悪性である若しくは良性であるという観点から、又は正常若しくは非癌性の観点から、甲状腺の増殖に関する診断スコアを生成する工程を含み、このスコアに基づいて患者がそのような増殖を有する又は有しないと判断する。スコアが甲状腺増殖の分類に関する予測値であることが当業者には明らかである。いくつかの態様では、診断スコア又はそのスコアに含まれる因子の値を明らかにした報告書が作成及び/又は提供される。いくつかの態様では、カットオフスコアを使用して、試料がおそらく甲状腺の悪性腫瘍を含むであろうということを(あるいは試料の甲状腺の状態が良性であろうということを)特徴付ける。いくつかの態様では、患者のリスクスコアをカットオフスコアと比較し、悪性度又は良性又は正常の状態の観点から、患者由来の生体試料を特徴付ける。

10

【0035】

方法は、患者から甲状腺試料を得る工程を含んでもよい。つまり、試料は患者から直接得られる。他の態様では、患者の甲状腺組織試料を患者ではなく、例えば医師、臨床医、病院又は研究室にあるものから得ることができる。特定の態様では、方法は、甲状腺組織試料又は甲状腺嚢胞又は結節試料を含む。特定の態様において試料は組織試料であるが、他の態様では試料は嚢胞液試料である。いくつかの例では、方法は、試料中の 1 種類以上の *miRNA* の発現レベル又は *miRNA* の発現の差を測定する前に、組織試料をホルマリンで固定する工程及びそれをパラフィンに包埋する工程を含む。さらなる態様では、試料は微細針吸引、すなわち *FNA* で得られる。他の態様では、試料は、微細針吸引生検 (*FNAB*) 又は針吸引生検 (*NAB*) などの生検材料から回収される。

20

【0036】

さらに別の態様では、方法は、1 種類以上の *miRNA* の発現レベル、特に発現の差に基づいて、患者に対する治療法を決定する工程を含む。いくつかの態様において方法は、算出された診断スコアに基づいて、患者に対する治療法を決定する工程を含む。いくつかの態様では、患者は甲状腺の悪性腫瘍を有していると推測され得る。他の態様では、その患者の甲状腺の状態は悪性だと既に推測されており、その後治療されている可能性がある。他の態様では、その患者は甲状腺増殖を再発しており、その再発は悪性の又は悪性ではない可能性がある。その上さらに別の態様では、その患者は甲状腺増殖の、特に悪性甲状腺増殖の家族歴を有する。状況次第で患者は、疲労、食欲の変化、及び甲状腺ホルモンレベルの変化に関連する他の症状等の甲状腺増殖の症状もまた呈する。

30

【0037】

特定の態様は、試料に関する *miRNA* のプロファイルを評価することによって甲状腺試料を解析するためのキットに関し、このキットは、好適な容器に入った、本明細書に記載の *miRNA* のうちの 1 種類以上を含む、2 種以上の *miRNA* ハイブリダイゼーション試薬又は増幅試薬を含む。*miRNA* ハイブリダイゼーション試薬は、本明細書に記載の *miRNA* に結合するハイブリダイゼーションプローブを含む可能性がある。*miRNA* 増幅試薬は、本明細書に記載の *miRNA* のための増幅用プライマーを含む可能性がある。

【0038】

本出願を通じて、他の態様についても議論する。本発明の一側面について議論したいこれらの態様も、同様に他の側面に適用され、逆もまた同じである。実施例部分に記載した態様は、本発明の全ての側面に適用可能な本発明の態様であると理解される。

40

【0039】

いくつかの態様は、生体試料からリボ核酸、すなわち *RNA* を単離する工程をさらに含む。他の工程は、試料に含まれる核酸を増幅する工程及び/又は 1 種類以上のプローブを増幅した若しくは増幅していない核酸にハイブリダイズさせる工程を含んでも又は含まなくてもよい。特定の態様では、マイクロアレイを使用して試料に含まれる *miRNA* の発現レベルを測定又はアッセイしてもよい。

【0040】

用語「*miRNA*」又は「*miR*」は、通常の、単純な意味に従って使用され、かつ、

50

真核生物に見られ、RNAによる遺伝子制御に関与するマイクロRNA分子を指す。例えば、Carlingtonら、2003（ここで参照することにより組み込まれる）を参照のこと。この用語は、前駆体から生じた一本鎖RNA分子を指す場合に使用される。態様に関連するmiRNAの名称及びそれらの配列を本明細書で提供する。

【0041】

個々のmiRNAは別々の生物から同定され、配列が決定されてきており、それぞれに名前がつけられている。開示した方法及び組成物に関連するmiRNAの名称及びそれらの配列を本明細書で提供する。方法及び組成物で使用したmiRNAの名称は、本明細書で列挙したそれらの成熟配列に基づいて命名されたmiRNAと少なくとも90%同一であり、かつ、ABIの品番がつけられたプローブを使用して本明細書に記載の条件において検出することができる、miRNAを指す。態様の多くでは、本明細書で提供した配列は本明細書に記載の方法で測定される配列である。いくつかの方法において工程は、任意の配列番号の相補鎖のいずれか若しくは本明細書中に見られる任意の核酸配列を含む又はそれらからなる配列を使用して、試料に含まれるmiRNAの発現を測定する工程を含んでもよい。あるいは、これらのmiRNAの未成熟形態に対するプローブを使用してもよく、同様にmiRNAの標的に対するプローブを使用してもよい。

【0042】

本明細書に記載の方法はいずれも、コンピューターで測定可能なコードを含むコンピューターで測定可能な有形の媒体を用いて実施してもよく、コンピューターを使用して実行した場合、コンピューターは1つ以上の操作を実施する。いくつかの態様では、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターが、(a)患者由来の甲状腺試料中の、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、miR-934、miR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、miR-181a-2*、miR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、miR-1470、miR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、miR-554、miR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a又はmiR-379のうちの少なくとも1種類の発現レベルに相当する情報を受信する工程であって、少なくとも1種類のmiRNAがバイオマーカーmiRNAである、工程、及び(b)その発現レベルを基準レベルと比較する工程であって、差が、甲状腺結節が悪性又は良性であるかということを示す、工程、を含む操作を実施する、コンピューターで測定可能なコードを含むコンピューターで測定可能な有形の媒体である。いくつかの態様では、情報を受信する工程は、患者由来の甲状腺試料中の、miR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、miR-934、miR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、miR-181a-2*、miR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、miR-1470、miR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、miR-554、miR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a又はmiR-379のうちの少なくとも1種類のmiRNAの発現レベルに相当する情報を、有形のデータ記憶装置から受信する工程を含み、癌性の結節では、miRNAのうちの少なくとも1種類の発現は、基準マーカー又は基準レベルと異なる。さらなる態様では、この媒体はコンピューターで測定可能なコードをさらに含み、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターは、バイオマーカーの発現の差の値に相当する情報を有形のデータ記憶装置に送信する工程を含む、1つ以上の操作をさらに

10

20

30

40

50

実施する。特定の態様では、媒体は、コンピューターで測定可能なコードをさらに含み、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターは、発現レベルの違いに相当する情報を有形のデータ記憶装置に送信する工程を含む、1つ以上の操作をさらに実施する。特定の態様では、情報を受信する工程は、患者由来の甲状腺試料中のmiRNA、すなわちmiR-1274a、miR-1274b、miR-720、miR-1260、miR-206、miR-92b*、miR-1202、miR-1300、miR-663、miR-149*、miR-631、miR-936、miR-187*、miR-1182、miR-198、miR-765、miR-648、miR-934、miR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、miR-181a-2*、miR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、miR-1470、miR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、miR-554、miR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a又はmiR-379のうちの少なくとも1種のmiRNAの発現レベルに相当する情報を、有形のデータ記憶装置から受信する工程を含み、基準との発現の違いが癌であることを示し得る。一層さらなる態様では、コンピューターで測定可能な有形の媒体はコンピューターで測定可能なコードを有し、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターは、(c)甲状腺試料に関する診断スコアを算出する工程であって、その診断スコアが、甲状腺試料が悪性又は癌性又は正常である確率を示す工程、をさらに含む操作を実施する。上述した方法はいずれも、コンピューターで測定可能なコードを含む、コンピューターで測定可能な有形の媒体を用いて実施してもよく、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターは、甲状腺の状態が悪性か或いは良性かの確率に関する測定、比較、及び/又は診断スコアの算出に関連する操作を実施すると考えられる。

【0043】

本明細書で開示したコンピューター可読の有形の媒体の例によって駆動される処理装置を、操作の実施において使用することができる。あるいはハードウェアによる制御下で、又はハードウェアとソフトウェアによる制御下で、処理装置がそれらの操作を実施する可能性がある。例えば処理装置は、それらの操作を1つ以上実施するように特定の構成に、例えば特定用途向け集積回路(ASIC)又はフィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)になっていてもよい。処理装置を使用することで、処理装置の助けがなければ不可能な情報の処理、又は、少なくとも、処理装置がなければ達成できない速度での情報(例えばデータ)の処理が可能になる。そのような操作の実施のいくつかの態様は、一定の時間内、例えば、1時間以内、30分以内、15分以内、10分以内、1分以内、1秒以内、及び1秒~1時間の範囲で秒単位を超える間隔を開けないで、など、コンピューターシステム又は処理装置を使用しない場合にかかる時間よりも短い時間内で達成され得る。

【0044】

コンピューターで測定可能な本有形の媒体のいくつかの態様は、例えば、CD-ROM、DVD-ROM、フラッシュドライブ、ハードドライブ、又はいかなる他の物理的記憶装置であってもよい。本方法のいくつかの態様は、コンピューターで測定可能な有形の媒体に、コンピューターを使用して実行した場合にコンピューターが、本明細書で議論した操作のいずれかを実施するための、コンピューターで測定可能な有形の媒体に関連するコードを含むコンピューターで測定可能なコードを記録する工程を含んでいてもよい。コンピューターで測定可能な有形の媒体に記録する工程は例えば、CD-ROM若しくはDVD-ROMにデータを焼き込む工程、あるいは、そうでなければ、物理的記憶装置にデータを読み込む工程を含んでもよい。

【0045】

特許請求の範囲及び/又は明細書において、用語「含む」に関連して使用される語「1つ/1種(a)」又は「1つ/1種(an)」は「1つ(one)」を意味する場合があるが、「1つ/1種類以上の」、「少なくとも1つの」、及び「1つ又は1つより多い」

10

20

30

40

50

の意味とも一致する。

【0046】

本明細書で議論した態様はいずれも、本発明のいずれの方法又は組成物に関して実施することができ、また、逆もまた同じであると企図される。さらに、本発明の組成物及びキットは、本発明の方法を達成するために使用することができる。

【0047】

本出願を通じて、用語「約」は、その値が、値の決定に使用した装置又は方法による標準偏差を含むことを示すために使用される。

【0048】

本開示は、用語「又は」がどちらか一方及び「及び／又は」を指すという定義を支持するが、特許請求の範囲において用語「又は」は、どちらか一方だけを指すこと、若しくは両者が相容れないことが明確に記載されていない限り、「及び／又は」の意味で使用される。さらに、用語「又は」を使用して列挙されたものはいずれも、具体的に排除してもよいと企図される。

【0049】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、語「含む」（及び「含んでいる」及び「含める」などのいずれの形の含む）、「有する」（及び「有している」及び「有す」などのいずれの形の有する）、「含有する」（及び「含有している」及び「含有させる」などのいずれの形の含有する）又は「包含する」（及び「包含している」及び「包含させる」などのいずれの形の包含する）は、包括的又は制約のない語であり、付加的な、記載し

【0050】

[本発明1001]

対象において前悪性甲状腺結節又は悪性甲状腺結節を検出するための方法であって、該対象に由来する甲状腺試料中の、mi R - 1274 a、mi R - 1274 b、mi R - 720、mi R - 1260、mi R - 206、mi R - 92 b *、mi R - 1202、mi R - 1300、mi R - 663、mi R - 149 *、mi R - 631、mi R - 936、mi R - 187 *、mi R - 1182、mi R - 198、mi R - 765、mi R - 648、mi R - 934、mi R - 142 - 5 p、mi R - 146 b - 3 p、mi R - 146 b - 5 p、mi R - 181 a - 2 *、mi R - 7、mi R - 204、mi R - 135 b *、mi R - 1322、mi R - 145、mi R - 1470、mi R - 1227、mi R - 182 *、mi R - 372、mi R - 491 - 3 p、mi R - 554、mi R - 1228、mi R - 1258、mi R - 130 a、mi R - 1912、mi R - 200 a *、mi R - 376 a又はmi R - 379から選択される1種類以上のmi RNAの発現レベルを測定する工程を含み、基準レベルに対する該試料中のmi RNA発現レベルの変化が、前悪性甲状腺結節又は悪性甲状腺結節であることを示す、方法。

[本発明1002]

基準レベルに対する前記試料中のmi R - 1274 a、mi R - 1274 b、mi R - 720、mi R - 1260レベルの増加、又は基準レベルに対するmi R - 206、mi R - 92 b *、mi R - 1202、mi R - 1300、mi R - 663、mi R - 149 *、mi R - 631、mi R - 936、mi R - 187 *、mi R - 1182、mi R - 198、mi R - 765、mi R - 648、若しくはmi R - 934レベルの低下、又はそれらの組み合わせが、前悪性甲状腺結節又は悪性甲状腺結節であることを示す、本発明1001の方法。

[本発明1003]

mi R - 1274 a、mi R - 1274 b、mi R - 720、mi R - 1260、mi R - 206、mi R - 92 b *、mi R - 1202、mi R - 1300、mi R - 663、mi R - 149 *、mi R - 631、mi R - 936、mi R - 187 *、mi R - 1182、mi R - 198、mi R - 765、mi R - 648、及びmi R - 934のレベルを測定する、本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記悪性甲状腺結節が、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺濾胞癌（FTC）、又は甲状腺乳頭癌濾胞亜型（FVPTC）である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

基準レベルに対する前記試料中のmiR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、若しくはmiR-181a-2*レベルの増加、又は基準レベルに対する該試料中のmiR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、若しくはmiR-1470レベルの低下、又はそれらの組み合わせが、悪性甲状腺結節であることを示す、本発明1004の方法。

[本発明1006]

miR-142-5p、miR-146b-3p、miR-146b-5p、miR-181a-2*、miR-7、miR-204、miR-135b*、miR-1322、miR-145、及びmiR-1470のレベルを測定する、本発明1005の方法。

10

[本発明1007]

前悪性甲状腺結節が濾胞腺腫（FA）である、本発明1001の方法。

[本発明1008]

基準レベルに対する前記試料中のmiR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、若しくはmiR-554レベルの増加、又は基準レベルに対する該試料中のmiR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a若しくはmiR-379レベルの低下、又はそれらの組み合わせが、前悪性甲状腺結節であることを示す、本発明1007の方法。

[本発明1009]

miR-1227、miR-182*、miR-372、miR-491-3p、miR-554、miR-1228、miR-1258、miR-130a、miR-1912、miR-200a*、miR-376a及びmiR-379のレベルを測定する、本発明1001の方法。

20

[本発明1010]

前記基準レベルが、過形成結節（NOD）基準試料中の測定した前記miRNAの発現レベルの平均である、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記基準レベルが、濾胞腺腫（FA）基準試料中の測定した前記miRNAの発現レベルの平均である、本発明1001の方法。

[本発明1012]

miRNA発現の増加が、基準レベルの少なくとも4、6、8、10、20、又は40倍である、本発明1001の方法。

30

[本発明1013]

前記試料が、甲状腺結節由来の、単離したRNA、新鮮な組織若しくは新鮮な細胞、凍結した組織若しくは凍結した細胞、固定した組織若しくは固定した細胞、又は包埋した組織若しくは包埋した細胞である、本発明1001の方法。

[本発明1014]

前記試料が生検材料である、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記生検が外科的切除又は微細針吸引である、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記対象から試料を得る工程をさらに含む、本発明1001の方法。

40

[本発明1017]

前記試料由来のmiRNAを標識する工程をさらに含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

標識した前記miRNAを1種類以上のmiRNAプローブにハイブリダイズさせる工程をさらに含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記miRNAプローブが支持体に結合している、本発明1018の方法。

[本発明1020]

前記支持体が、ガラス、プラスチック、金属、又はラテックスである、本発明1019の方

50

法。

[本発明1021]

前記支持体が平面である、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記支持体がビーズである、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記miRNAレベルのプロファイルが悪性甲状腺結節であることを示す場合に、対象が甲状腺癌であると診断する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1024]

予後予測を提供する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

10

[本発明1025]

前記miRNAレベルの報告を提供する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1026]

測定した前記miRNAレベルに基づいて悪性甲状腺結節を分類する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1027]

治療に対する甲状腺結節の応答性を評価する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1028]

前記miRNAの発現を、増幅アッセイ法又はハイブリダイゼーションアッセイ法によって測定する、本発明1001の方法。

20

[本発明1029]

増幅アッセイ法が定量的増幅アッセイ法である、本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記定量的増幅アッセイ法が、定量的RT-PCRである、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記ハイブリダイゼーションアッセイ法が、アレイハイブリダイゼーションアッセイ法又は溶液ハイブリダイゼーションアッセイ法である、本発明1028の方法。

[本発明1032]

試料に関するmiRNAプロファイルを評価することによって甲状腺試料を解析するためのキットであって、本発明1001のmiRNAのうちの1種類以上を含む2つ以上のmiRNAハイブリダイゼーション試薬又はmiRNA増幅試薬を好適な容器中に含む、キット

30

。

[本発明1033]

miRNAハイブリダイゼーション試薬が、本発明1001のmiRNAに結合するハイブリダイゼーションプローブを含む、本発明1032のキット。

[本発明1034]

miRNA増幅試薬が、本発明1001のmiRNAのための増幅用プライマーを含む、本発明1032のキット。

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし当然のことながら、詳細な説明及び特定の実施例では本発明の特定の態様を記載してはいるが、これらは説明する目的のためだけに示されており、この詳細な説明から、本発明の精神及び範囲内での様々な変更及び修正が当業者には明らかである。

40

【図面の簡単な説明】

【0051】

添付の図面は本明細書の一部を構成しており、かつ、本発明の特定の側面をさらに示すために含まれている。これらの図面のうちの1種類以上を、本明細書に示した特定の態様の詳細な説明と併せて参照することで、本発明をより深く理解できるであろう。

【図1】正常、良性及び悪性の甲状腺組織におけるmiRNAの発現プロファイル。8群の甲状腺試料間で検出した全てのmiRNAプローブに関する主成分分析(PCA)を行った。NOR、正常、N=4；NOD、過形成結節、N=4；FA、濾胞腺腫、N=5；

50

F T C、甲状腺濾胞癌、N = 5 ; P T C、甲状腺乳頭癌、N = 5 ; F V P T C、甲状腺乳頭癌濾胞亜型、N = 4 ; A T C、退形成甲状腺癌、N = 1 ; M T C、甲状腺髄様癌腫、N = 3。

【図2A】過形成結節(NOD)及び濾胞腺腫(FA)との間で発現に差のある、選択したmiRNAについてのアレイデータとqRT-PCRデータの比較。関連するp値も示す。

【図2B】過形成結節(NOD)及び濾胞腺腫(FA)との間で発現に差のある、選択したmiRNAの組み合わせについてのアレイデータとqRT-PCRデータの比較。関連するp値も示す。

【図3A】アレイデータとqRT-PCRデータの相関を示す、発現に差のあるmiRNAの組み合わせの例。発現に差のあるmiRNAをアレイ解析で同定し、qRT-PCRで確認した。図の上に示すように、発現に差のあるmiRNAを選択して、3通りに組み合わせた。三角は、qRT-PCRのみで試験した、追加の独立した11組の試料(Nod、1; FA2、膨大性FA; 1、PTC; 4、FVPTC; 1、膨大性FTC; 1、及び橋本甲状腺炎(Hash); 1)に対応する。灰色の四角と三角は、甲状腺癌に最も共通の突然変異又は遺伝子転座のいずれかが陽性の試料に相当する。

【図3B】アレイデータとqRT-PCRデータの相関を示す、発現に差のあるmiRNAの組み合わせの例。発現に差のあるmiRNAをアレイ解析で同定し、qRT-PCRで確認した。図の上に示すように、発現に差のあるmiRNAを選択して、3通りに組み合わせた。三角は、qRT-PCRのみで試験した、追加の独立した11組の試料(Nod、1; FA2、膨大性FA; 1、PTC; 4、FVPTC; 1、膨大性FTC; 1、及び橋本甲状腺炎(Hash); 1)に対応する。灰色の四角と三角は、甲状腺癌に最も共通の突然変異又は遺伝子転座のいずれかが陽性の試料に相当する。

【図3C】アレイデータとqRT-PCRデータの相関を示す、発現に差のあるmiRNAの組み合わせの例。発現に差のあるmiRNAをアレイ解析で同定し、qRT-PCRで確認した。図の上に示すように、発現に差のあるmiRNAを選択して、3通りに組み合わせた。三角は、qRT-PCRのみで試験した、追加の独立した11組の試料(Nod、1; FA2、膨大性FA; 1、PTC; 4、FVPTC; 1、膨大性FTC; 1、及び橋本甲状腺炎(Hash); 1)に対応する。灰色の四角と三角は、甲状腺癌に最も共通の突然変異又は遺伝子転座のいずれかが陽性の試料に相当する。

【発明を実施するための形態】

【0052】

発明の詳細な説明

態様は、miRNAの調製及び特徴解析に関する組成物及び方法、並びに予後的な応用及び/又は診断的な応用、特に甲状腺疾患の評価及び/又は同定に関する方法及び組成物へのmiRNAの使用に関する。本発明は、甲状腺癌の診断のための、及び異なる型の甲状腺癌を区別するための新規miRNAマーカーの使用について記載することで、甲状腺癌の現行の診断技術を発展させる。

【0053】

I. 甲状腺の状態

甲状腺癌は前悪性疾患の1%、神経内分泌腫瘍の90%を構成する。人口の5~10%が、生きている間に臨床上明らかな甲状腺結節を発症すると予測されている。甲状腺結節の患者を評価するために最も使用されている試験は微細針吸引生検(FNA)である。悪性のFNAの大部分は、乳頭甲状腺癌(PTC)又はその濾胞亜型(FVPTC)に由来する。これらは、それらが、豊富な細胞充実性、肥大した核を含む核内溝、及び封入体等の典型的な細胞学的な特徴を示す場合には容易に診断できる。実際に、これらの診断の3分の1はFNAで明らかになっている。甲状腺結節の微細針吸引生検は、甲状腺手術の必要性を大幅に減少させ、かつ、切除した結節中の悪性腫瘍の検出を増加させた。加えて、悪性甲状腺腫瘍の診断と有効な治療は合わせて、甲状腺癌による死亡率を著明に低下させた。残念なことに良性か悪性が確実でないため、多くの甲状腺FNAは「未確定」診断又

は「疑わしい」診断となる。未確定なFNAの確率は様々であるが、一般的にはFNAの10～25%である。通常、甲状腺FNAは、良性の病変と悪性の病変が重複していること若しくは形態学的な基準が不確定であること、又は重要な核異型が他の良性の標本にも含まれていることから、不確定となる。注目すべきは、悪性病変(5%)の2倍多くの疑わしい病変の患者(10%)に手術が勧められていることであるが、FNAの多くが良性であれば、手術が広く勧められるものではない。その結果、FNAでは診断が確定しない場合、これらの患者は疑わしい又は未確定の病変だけを有すると分類される。凍結切片の解析からは付加的な情報を得ることができない場合が多いということが周知である。

【0054】

術前及び術中の両方で診断が確定しない場合、外科医は、甲状腺肺葉切除をいつ行うか、どれが良性病変又は甲状腺の全摘出術に適しているか、どれが悪性病変に適しているかを決定する。FNAで疑わしいとされた全ての患者に対する最初の手術を甲状腺肺葉切除とすれば、癌患者は、甲状腺を完全に摘出するための第二の手術を受けることができる。反対に、FNAで疑わしいとされた全ての患者に対する甲状腺の全摘出術では、患者の大部分が不必要な手術を受け、手術固有の危険性に曝され、一生継続する甲状腺ホルモンの補充を必要とすることになる。

【0055】

標準的な組織病理学的解析に基づく甲状腺癌の分類と治療に関するコンセンサスを明確に示すための複数の試みによって、診断と初期の疾患管理に関する指針が発表された。FNAによる甲状腺癌、特に疑わしい又は未確定の甲状腺病変の識別診断は、過去数十年の間、全く改善されていない。このことは、甲状腺病変の識別診断に対する新しいアプローチを探る必要があることを示唆している。従って、甲状腺結節を評価するための、より正確な初期診断試験の開発が切実に必要とされている。

【0056】

濾胞上皮細胞に由来する甲状腺癌は、最も一般的な内分泌癌である。甲状腺の悪性腫瘍全体の大部分を、甲状腺乳頭癌(PTC)及び甲状腺濾胞癌(FTC)が占める。成人人口の推定7%(1999年には、米国単独で275,000人)が、一生の間に臨床上有意味な甲状腺結節を発症する。甲状腺超音波検査の登場によって診断される結節の数が増加し、現在では、一般集団の推定50%に結節が認められ、無症状のレベルで検出されることが分かっている。

【0057】

II. miRNAレベルの評価

甲状腺試料のmiRNAの解析には、多数のアッセイ法が使用できることが企図される。そのようなアッセイ法には、これらには限定されないが、アレイハイブリダイゼーション、溶液ハイブリダイゼーション、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応、定量的PCR、RT-PCR、in situハイブリダイゼーション、ノーザンハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーションプロテクションアッセイ法(HPA)(GenProbe)、分岐DNA(bDNA)法(Chiron)、ローリングサイクル型増幅法(RCA)、単一分子ハイブリダイゼーション検出(single molecule hybridization detection)(US Genomics)、インベーターアッセイ法(Third Wave Technologies)、及び/又はオリゴライゼーションアッセイ法(OLA)、ハイブリダイゼーション、及びアレイ解析が含まれる。

【0058】

2005年5月31日に出願の米国特許出願第11/141,707号、2007年9月19日出願の同第11/857,948号、2005年11月14日出願の同第11/273,640号、及び2006年12月8日に出願の米国仮特許出願第60/869,295号の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0059】

A. 試料の調製

組成物及び方法では内因性miRNAを企図しつつ、本明細書に記載の通り、組換えm

10

20

30

40

50

iRNA、つまり内因性miRNA又は前駆miRNAに相補的な又は同一の核酸を含む組換えmiRNAもまた取扱い、分析する。試料は生体試料であってよく、そのような例では、生体試料は、洗浄、生検、微細針吸引、剥離物、血液、喀痰、組織、器官、精液、唾液、涙液、尿、髄液、体液、毛包、皮膚に由来してもよいが、又は目的の生体細胞を含むか或いはそれらからなるいずれの試料であってよい。特定の態様では、試料は、これらには限定されないが、新鮮な、凍結した、固定した、ホルマリン固定した、保存した、RNA laterで保存した、パラフィン包埋した、又はホルマリンで固定しかつパラフィン包埋した、甲状腺試料であってよい。

【0060】

B．差次的な発現の解析

方法を、2つの試料間の、又は試料と基準（例えば、非癌性状態を表す、組織又は他の生物学的な基準又は計数的な基準）の間のmiRNAの発現の差又はレベルの差を検出するために使用することができる。特に企図される用途としては、正常な試料と正常でない試料間の、癌性状態と非癌性状態の間の、又は異なる処理を行った2つの試料間（例えば、治療前と治療後の試料）のmiRNAの差の同定及び／又は定量が挙げられる。また、特定の治療、疾患、又は状態に感受性であると考えられている試料とその治療、疾患、又は状態に感受性でないと考えられている試料間でmiRNAを比較してもよい。正常でない試料とは、疾患又は状態の表現型形質を示している試料、或いはその疾患又は状態について正常でないと考えられている試料である。そのような試料を、その疾患又は状態について正常な細胞と比較してもよい。表現型形質には、構成要素が遺伝的なものである若しくは構成要素が遺伝的である可能性がある、若しくは構成要素が遺伝的ではない可能性がある疾患又は状態の症状、或いは、結節又は腫瘍などの、過剰増殖性の若しくは腫瘍性の細胞によって生じる疾患又は状態の症状が含まれる。

【0061】

疾患のステージ間の、例えば、過形成、新形成、全癌及び癌の間の、又は原発巣と転移巣の間の差を評価するために態様を使用してもよいことが特に企図される。

【0062】

表現型形質には、長命、死亡率、特定の薬剤若しくは治療（薬物効果）に対する感受性又は受容性、及び薬物毒性の危険性などの特徴もまた含まれる。

【0063】

特定の態様では、miRNAのプロファイルを生成し、それらのプロファイルを評価し、薬物動態と相関させてもよい。例えば、患者を治療する前又は治療中に患者の腫瘍及び血液試料に関するmiRNAのプロファイルを作製及び評価し、治療の結果と相関して発現するmiRNAがあるかを決定してもよい。miRNAの差の同定は、どのような投薬計画を患者に提供すべきかを決定するための腫瘍及び／又は血液試料の評価に使用することができるmiRNAを含む診断アッセイ法となる。加えて、それを用いて特定の臨床試験に好適な患者を同定又は選抜することができる。miRNAのプロファイルが薬効又は薬物毒性と相関していることが決定される場合には、その決定は、患者が、その薬剤又は特定の用量のその薬剤を投与されるのに適切な患者であったかどうかに関係すると考えられる。

【0064】

上述したアッセイ法に加えて、患者からの血液試料をmiRNAレベルに基づいて評価し、疾患又は状態、例えば転移性疾患を同定することができる。医師が疾患に罹患している個体又は疾患を発症するリスクのある個体を同定するために使用することができるプロファイルに基づいて、診断検査を作ることができる。あるいは、miRNAプロファイリングに基づいて治療を計画することができる。そのような方法及び組成物の例は、2005年5月23日に出版された「miRNA及びmiRNA阻害分子を含む方法及び組成物（Methods and Compositions Involving miRNA and miRNA Inhibitor Molecules）」という名称の米国仮特許出願に記載されており、その全体はここで参照することにより組み込まれる。

【0065】

C. 増幅

miRNA、例えば成熟miRNA、前駆miRNA、及び初期miRNAの核酸配列の全体又は一部を増幅することによって、miRNAレベルを評価するための方法は数多く存在する。適した核酸の重合及び増幅技術としては、逆転写(RT)、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、リアルタイムPCR(定量的PCR(q-PCR))、核酸配列ベース増幅(NASBA)、リガーゼ連鎖反応、多様なライゲーション可能なプローブを用いる増幅(multiplex ligatable probe amplification)、インベーターテクノロジー(Third Wave)、ローリングサイクル型増幅法、インビトロ転写(IVT)、鎖置換増幅、転写介在性増幅(TMA)、RNA(Eberwine)増幅、及び当業者に知られている他の方法が挙げられる。特定の態様では例えば、逆転写の後のリアルタイムPCRのような、2種類以上の増幅方法を用いてもよい(Chenら、2005及び/又は2006年12月5日出願の米国特許出願第11/567,082号、その全体は参照することにより本明細書に組み込まれる)。

10

【0066】

一般的なPCR反応には、複数の増幅工程、すなわち標的となる核酸種を選択的に増幅するサイクルが含まれる。一般的なPCR反応には3つの工程、すなわち、標的核酸が変性される変性工程、1組のPCRプライマー(フォワードプライマーとリバースプライマー)が相補的なDNA鎖にアニールするアニーリング工程、及び耐熱性のDNAポリメラーゼがプライマーを伸長させる伸長工程が含まれる。これらの工程を複数回繰り返すことで、DNA断片が増幅されて、標的DNA配列に相当する単位複製配列が生成される。一般的なPCR反応は、20回以上の、変性、アニーリング及び伸長のサイクルを含む。多くの場合、アニーリング工程と伸長工程は同時に実施することができ、そのような場合には、サイクルは2つの工程だけを含む。成熟miRNAは1本鎖であるため、PCR反応の前に、逆転写反応(相補的なcDNA配列を生成する反応)を行う。逆転写反応では、例えば、RNA依存性DNAポリメラーゼ(逆転写酵素)及びプライマーを使用する。

20

【0067】

PCR及びq-PCR法では例えば、各標的配列用の1組のプライマーが使用される。特定の態様では、プライマーの長さは、これらには限定されないが、所望されるプライマー間のハイブリダイゼーション温度、標的核酸の配列、及び増幅される異なる該標的核酸配列の複雑度を含む多くの因子に依存する。特定の態様では、プライマーの長さは約15~約35ヌクレオチドである。他の態様では、プライマーの長さは、15、20、25、30、又は35ヌクレオチド以下である。さらなる態様では、プライマーの長さは少なくとも35ヌクレオチドである。

30

【0068】

さらなる側面では、フォワードプライマーは、標的miRNAにアニールする少なくとも1つの配列を含むか、あるいはさらに5'非相補的領域を含む場合がある。別の側面では、リバースプライマーを、逆転写されたmiRNAの相補鎖にアニールするように設計することができる。リバースプライマーはmiRNA配列に無関係であってもよく、同じリバースプライマーを使用して、複数のmiRNAが増幅される場合がある。あるいは、リバースプライマーはmiRNA特異的であってもよい。

40

【0069】

いくつかの態様では、単一の反応容積又は複数の反応容積中で2種類以上のmiRNA又は核酸が増幅される。特定の側面では、1種類以上のmiRNA又は核酸が、正規化のための正規化対照又は基準となる核酸として使用され得る。正規化は、他の増幅反応とは別々の又は同じ反応容積中で行うことができる。一側面は、一対以上のプライマー及び/又は1種類以上のプローブを使用することで、1つの反応容積中で、少なくとも1種類の目的とするmiRNAと少なくとも1種類の基準となる核酸を同時に増幅及び定量することができる、マルチプレックスq-PCR、例えばqRT-PCRを含む。プライマー対はそれぞれの核酸に特異的に結合する少なくとも1つの増幅プライマーを含み、かつ、プ

50

ローブはそれぞれが区別できるように標識されているため、複数の *miRNA* を同時に定量することができる。マルチプレックス *qRT-PCR* には、診断、予後予測、及び治療への応用のための *miRNA* の検出を含むがこれには限定されない研究用途及び診断用途がある。

【0070】

q-PCR として1つにまとめられた反応は、(1) 実験誤差の危険性を減少させるため、(2) アッセイ法間の変動を低下させるため、(3) 標的又は産物が混入する危険性を減少させるため、及び(4) アッセイ速度を上げるために使用され得る。*qRT-PCR* 反応はさらに、逆転写酵素と耐熱性の *DNA* 依存性 *DNA* ポリメラーゼの両方を含めることによって、逆転写反応とまとめることができる。2種類のポリメラーゼを使用する場合 10
には、アッセイ法の成績を最大にするために「ホットスタート」法を用いてもよい(米国特許第5,411,876号及び同第5,985,619号)。例えば、逆転写酵素の反応及び *PCR* 反応の成分を1回以上の熱による活性化法又は化学的な変化によって不活性化し、重合効率を改善することができる(米国特許第5,550,044号、同第5,413,924号、及び同第6,403,341号)。

【0071】

マイクロ *RNA* の発現を評価するために、リアルタイム *RT-PCR* 検出を使用して、隣接する正常な組織(*NAT*) 試料などだがこれには限定されない目的の試料及び関連する基準から単離された核酸又は *RNA* をスクリーニングすることができる。

【0072】

リアルタイム *RT-PCR* で定量するために、増幅標的のパネルを選抜する。パネル又は標的の選抜は、例えば *mirVana* (商標) *miRNA* バイオアレイ *V1* (*Ambion*)、ヒト *miRNA* マイクロアレイ (*V3*) (*アジレント*)、*miRLink* (商標) アレイ (*Asuragen*)、又は他の適したマイクロアレイのいずれかを用いたマイクロアレイによる発現解析の結果に基づく可能性がある。一側面では、標的のパネルは、本明細書に記載の *miRNA* を1つ以上含む。正規化標的の一例としては *5S rRNA* があり、その他の標的が含まれる場合もある。通常、逆転写 (*RT*) 反応の成分を氷上で合わせ、その後 *RNA* 鋳型を加える。トータル *RNA* の鋳型を加えて混合する。*RT* 反応液を適切な *PCR* システムに入れ、適切な温度 (15 ~ 30、その間の全ての値と範囲を含む) で適切な時間、15 ~ 30 分以上、次いで 35 ~ 42 ~ 50 の温度で 10 ~ 30 ~ 60 分間、その後 80 ~ 85 ~ 95 で5分間インキュベートし、その後氷浴中に置く。通常、逆転写反応の成分は、ヌクレアーゼを含まない水、逆転写用緩衝液、*dNTP* 混合液、*RT* プライマー、リボヌクレアーゼ阻害剤、逆転写酵素、及び *RNA* を含む。 30

【0073】

通常、*PCR* 反応の成分を氷上で合わせ、その後 *RT* 反応由来の *cDNA* を加える。*PCR* 反応の成分を合わせたら、*RT* 反応の一部をその *PCR* 混合液に移す。その後、*PCR* 反応液は通常、*PCR* システム中、高温 (例えば、95) で1分程度、次いで変性、アニーリング及び伸長のサイクルを何回も行う間 (例えば、95 で5秒及び60 で30秒のサイクルを40回) インキュベートする。結果は、例えば、*SDS V2.3* (アプライドバイオシステムズ) で解析することができる。通常、リアルタイム *PCR* の成分 40
は、ヌクレアーゼを含まない水、*MgCl₂*、*PCR* 緩衝液、*dNTP* 混合液、1種類以上のプライマー、*DNA* ポリメラーゼ、*RT* 反応由来の *cDNA*、及び1種類以上の検出可能な標識を含む。

【0074】

NormFinder (*Andersen* ら、2004) などのソフトウェアツールを使用して、目的の標的及び組織試料のセットを用いて正規化に使用する標的を決定する。リアルタイム *RT-PCR* の結果を正規化するには、正規化標的のサイクル閾値 (C_t 、対数値) の幾何平均から、目的のマイクロ *RNA* の C_t 値を引く。評価する試料の dC_t (T) を対応する正常な基準の dC_t (N) から引き、各試料に関する ddC_t ($T-N$) 値を算出することで倍率変化 (*fold change*) を決定することができる。全試料にわた 50

る $d d C_t (T - N)$ の平均値を $2^{d d C_t}$ で倍率変化に変換する。試料及び正常の基準の $d C_t$ 値から、対応のある学生t検定によって代表的な p 値を決定する。

【0075】

D．核酸アレイ

特定の側面は、miRNAアレイ又はmiRNAプローブアレイの調製及び使用に関する。miRNAアレイ又はmiRNAプローブアレイは、特注のマイクロアレイであるか或いは、複数のmiRNA分子又は前駆miRNA分子に完全に若しくはほぼ相補的な、又は同一の核酸分子（プローブ）が、支持体又は支持体基盤上に空間的に分離して配置されたマクロアレイである。マクロアレイは一般的にニトロセルロース又はナイロンのシートであり、その上にプローブがスポットされている。マイクロアレイでは、核酸プローブはより高密度で配置されており、通常、1～4平方センチメートルあたり、最大で10,000の核酸分子を搭載させることができる。

【0076】

マイクロアレイを調製するための代表的な方法及び装置は、例えば、米国特許第5,143,854号；同第5,202,231号；同第5,242,974号；同第5,288,644号；同第5,324,633号；同第5,384,261号；同第5,405,783号；同第5,412,087号；同第5,424,186号；同第5,429,807号；同第5,432,049号；同第5,436,327号；同第5,445,934号；同第5,468,613号；同第5,470,710号；同第5,472,672号；同第5,492,806号；同第5,503,980号；同第5,510,270号；同第5,525,464号；同第5,527,681号；同第5,529,756号；同第5,532,128号；同第5,545,531号；同第5,547,839号；同第5,554,501号；同第5,556,752号；同第5,561,071号；同第5,571,639号；同第5,580,726号；同第5,580,732号；同第5,593,839号；同第5,599,695号；同第5,599,672号；同第5,610,287号；同第5,624,711号；同第5,631,134号；同第5,639,603号；同第5,654,413号；同第5,658,734号；同第5,661,028号；同第5,665,547号；同第5,667,972号；同第5,695,940号；同第5,700,637号；同第5,744,305号；同第5,800,992号；同第5,807,522号；同第5,830,645号；同第5,837,196号；同第5,871,928号；同第5,847,219号；同第5,876,932号；同第5,919,626号；同第6,004,755号；同第6,087,102号；同第6,368,799号；同第6,383,749号；同第6,617,112号；同第6,638,717号；同第6,720,138号、並びにWO 93/17126；WO 95/11995；WO 95/21265；WO 95/21944；WO 95/35505；WO 96/31622；WO 97/10365；WO 97/27317；WO 99/35505；WO 09923256；WO 09936760；WO 0138580；WO 0168255；WO 03020898；WO 03040410；WO 03053586；WO 03087297；WO 03091426；WO 03100012；WO 04020085；WO 04027093；EP 373 203；EP 785 280；EP 799 897及びUK 8 803 000に記載されており、その全ての開示は参照することにより本明細書に組み込まれる。さらに、当業者はアレイを用いて生成されたデータを容易に解析することができる。そのようなプロトコルは上記で開示されており、かつ、WO 9743450；WO 03023058；WO 03022421；WO 03029485；WO 03067217；WO 03066906；WO 03076928；WO 03093810；WO 03100448A1（これらは全て具体的に参照することにより組み込まれる）に見られる情報を含む。

【0077】

E．ハイブリダイゼーション

アレイ又は1セットのmiRNAプローブを調製し、試料中のmiRNAを標識した後、標的核酸の集団をハイブリダイゼーション条件下でアレイ又はプローブと接触させる。そのような条件は必要に応じて、行われる特定のアッセイ法を考慮して、特異性のレベルを最適化するために調整することができる。適したハイブリダイゼーション条件は当業者に周知であり、かつ、Sambrookら(2001)及びWO 95/21944に見られる。ハイブリダイゼーションを行う間、多くの態様ではストリンジェント条件が使用されることに注意する。当業者は、ストリンジェント条件を理解している。

【0078】

III. 核酸

特定の側面では、核酸、例えばmiRNAは、通常、配列の一部分又はマイクロRNA(「miRNA」又は「miR」)分子に相補的な配列を含む。マイクロRNA(「miRNA」又は「miR」)分子としては、16~35までのヌクレオチドの長さのものが報告されているが、通常は21~22ヌクレオチドの長さである。miRNAはそれぞれ、より長い前駆RNA分子(「前駆miRNA」)からプロセシングされる。前駆miRNAはタンパク質をコードしていない遺伝子から転写される。前駆miRNAは相補的な2つの領域を含み、それによって、ステムループ様又はフォールドバック様構造を形成することができる。これらの構造は、動物において、ダイサーと呼ばれるリボヌクレアーゼIII様の酵素によって切断される。プロセシングされたmiRNAは通常はステムの一部分である。

【0079】

プロセシングされたmiRNA(「成熟miRNA」とも呼ばれる)は、大きな複合体の一部分となり、特定の標的遺伝子を下方制御する。動物のmiRNAの例としては、標的とは完全に一致していないが翻訳を停止させるものが挙げられる(Olsenら、1999; Segger sonら、2002)。siRNA分子もまた、長い二本鎖RNA分子からダイサーによってプロセシングされる。siRNAは動物細胞中に天然には見られないが、これらはRNA誘導サイレンシング複合体(RISC)を介してmRNA標的の配列-特異的な開裂を行うことができる(Denliら、2003)。特定の側面では、いくつかの態様における核酸はRNA又はRNA類似体である。

【0080】

いくつかの態様では、合成miRNA又は単離されたmiRNAは、17~130残基の範囲の長さである。態様は、少なくとも或いは最大でも15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、140、145、150、160、170、180、190、200残基以上(この中のいずれの整数又はここから誘導可能な任意の範囲をも含む)残基の長さの合成miRNA分子又は非合成miRNA分子に関する。

【0081】

特定の態様において核酸は、(a)5'から3'の配列が、成熟miRNA配列の全体又はセグメントと同一の「miRNA領域」、及び/又は(b)5'から3'の配列が、そのmiRNA配列と60%~100%相補的な「相補領域」を有する。特定の態様ではこれらの合成miRNAもまた、上述のように単離される。用語「miRNA領域」は、天然に存在する成熟miRNA配列の配列全体と、少なくとも75、80、85、90、95、又は100%(この間の全ての整数を含む)相同な合成miRNA上の領域を指す。特

定の態様では、m i R N A 領域は、天然に存在する m i R N A の配列と 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、9 9 . 1、9 9 . 2、9 9 . 3、9 9 . 4、9 9 . 5、9 9 . 6、9 9 . 7、9 9 . 8、9 9 . 9 若しくは 1 0 0 % 同一であるか、又は、天然に存在する m i R N A の配列と少なくとも 9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、9 9 . 1、9 9 . 2、9 9 . 3、9 9 . 4、9 9 . 5、9 9 . 6、9 9 . 7、9 9 . 8、9 9 . 9 若しくは 1 0 0 % 同一である。あるいは m i R N A 領域は、当該分野で周知の配列整列アルゴリズム及び方法によって比較した場合に、天然に存在する m i R N A と同じ位置にある 1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7 以上のヌクレオチドを含む場合がある。

【 0 0 8 2 】

用語「相補領域」は、合成 m i R N A のある領域であって、その m i R N A 領域が同一である、天然に存在する成熟 m i R N A の配列と 6 0 % 相補的な又は少なくとも 6 0 % 相補的な合成 m i R N A の領域を指す。相補領域は、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、9 9 . 1、9 9 . 2、9 9 . 3、9 9 . 4、9 9 . 5、9 9 . 6、9 9 . 7、9 9 . 8、9 9 . 9 若しくは 1 0 0 (ここから誘導可能な任意の範囲も含む) % 相補的であるか、又は少なくとも 6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、9 9 . 1、9 9 . 2、9 9 . 3、9 9 . 4、9 9 . 5、9 9 . 6、9 9 . 7、9 9 . 8、9 9 . 9 若しくは 1 0 0 (ここから誘導可能な任意の範囲も含む) % 相補的である。一本鎖ポリヌクレオチド配列は、m i R N A 領域と相補領域との化学結合の結果、ヘアピンループ構造をとる場合がある。他の態様では、相補領域は、m i R N A 領域とは別の核酸分子上の領域である。この場合、相補領域は相補的鎖上にあり、かつ、m i R N A 領域が活性鎖上にある。

【 0 0 8 3 】

合成 m i R N A が置換、糖修飾、又は非相補的な設計のうちの 1 つ以上を有する場合があることも企図される。特定の例では、合成 R N A 分子はそれらのうちの 2 つを有するが、別の例ではこれらの分子は、所定の位置に 3 つ全ての設計を有する。

【 0 0 8 4 】

R N A 分子が一本鎖ポリヌクレオチドの場合、m i R N A 領域と相補領域の間にはリンカー領域がある。いくつかの態様において一本鎖ポリヌクレオチドは、m i R N A 領域と相補領域との化学結合の結果、ヘアピンループ構造を形成することができる。リンカーはヘアピンループを構成する。いくつかの態様では、リンカー領域は、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、若しくは 4 0 残基の長さ、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、若しくは 4 0 残基の長さ、又は最大でも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、若しくは 4 0 残基の長さ、又はここから誘導可能な任意の範囲であると企図される。特定の態様では、リンカーは 3 ~ 3 0 残基 (全ての整数を含む) の長さである。

【 0 0 8 5 】

m i R N A 領域と相補領域を有することに加えて、領域の 5 '又は 3 '末端のいずれかに隣接配列がある場合もある。いくつかの態様では、これらの領域の一方又は両方の末端に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 個以上、若しくはここから誘導可能な任意

10

20

30

40

50

の範囲のヌクレオチド、又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上、若しくはここから誘導可能な任意の範囲のヌクレオチドが隣接している。

【0086】

いくつかの態様では、miRNAを含む方法及び組成物は、miRNA及び/又は他の核酸に関する場合がある。核酸は、少なくとも又は最大でも、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、又は1000ヌクレオチドの長さ、若しくはここから誘導可能な任意の範囲の長さであってよい。そのような長さは、プロセシングされたmiRNA、miRNAプローブ、前駆miRNA、miRNA含有ベクター、対照核酸、並びに他のプローブ及びプライマーの長さを対象として含む。多くの態様においてmiRNAは、19~24ヌクレオチドの長さであり、miRNAプローブは、5、10、15、19、20、25、30~35ヌクレオチドの長さである。長さは、プロセシングされたmiRNA及び付加される任意の隣接領域の長さに応じて、この間の全ての数値及び範囲を含む。ヒトのmiRNA前駆体は通常、62~110ヌクレオチドである。

【0087】

態様で使用される核酸は、別の核酸と同一の又は相補的な領域を含んでいてもよい。相補的な又は同一な領域は少なくとも5つの連続した残基である可能性がある」と企図されるが、この領域は特に、少なくとも又は最大でも、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、又は110個の連続したヌクレオチドであると企図される。さらに、前駆miRNAの中に含まれる、又はmiRNAプローブとmiRNA若しくはmiRNA遺伝子の間の相補性の長さもこのような長さであると理解されたい。さらに、プローブと標的の間の相補性が、プローブの全長にわたって90%以上同一であるということを用いて、百分率で相補性を表してもよい。いくつかの態様では、相補性は90%、95%又は100%同一であるか、又は少なくとも90%、95%又は100%同一である。そのような長さは具体的には、本明細書で開示される任意の核酸中に認められる核酸配列を含む、いずれもの核酸に適用され得る。

【0088】

「組換え」という用語が使用される場合があり、この用語は通常、インビトロで操作さ

10

20

30

40

50

れた分子、又は複製された分子、若しくはそのような分子の発現産物を指す。

【0089】

用語「miRNA」は通常一本鎖の分子を指すが、特定の態様においては、別々の態様で完成された分子は、同じ一本鎖分子の別の領域又は別の核酸に部分的に（鎖の全長にわたって10～50%相補的な）、実質的に（鎖の全長にわたって50%を超えるが100%未満相補的な）又は完全に相補的な領域又は別の鎖を含んでいてもよい。従って核酸は、1種類以上の相補的な若しくは自己相補的な鎖を含む分子、又は分子を含む特定の配列の「相補鎖」を包含し得る。例えば、前駆miRNAは、最大で100%相補的な自己相補領域を含んでいてもよい。miRNAプローブ又は核酸は、標的に対して60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99若しくは100%の相補性を含んでいてもよいが、標的に対して60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99若しくは100%相補的であることができるか、又は標的に対して少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99若しくは100%相補的であることができる。

10

【0090】

当業者に知られているいずれの技術によって核酸を作製してもよい。そのような技術には例えば、化学合成、酵素を用いた製造又は生物学的な生産がある。いくつかの態様では、miRNAプローブの化学合成を特に企図する。

【0091】

いくつかの態様では、miRNAを生体試料から回収又は単離する。miRNAは、組み換えたものであってもよいが、又は細胞にとって天然の若しくは内因性の（その細胞のゲノムから生産された）ものであってもよい。miRNAなどのRNA小分子の回収を高めるような方法で生体試料を処理してもよいことを企図する。米国特許出願第10/667,126号にはそのような方法が記載されており、具体的に参照することにより本明細書に組み込まれる。通常、方法は、グアニジンと界面活性剤を含む溶液で細胞を溶解する工程を含む。

20

【0092】

A. 核酸の単離

核酸は当業者に周知の方法で単離することができるが、特定の態様では、核酸小分子を単離するための方法及び/又はRNA分子を単離するための方法を用いることもできる。クロマトグラフィーは、タンパク質又は他の核酸から核酸を分離又は単離するために多用される方法である。そのような方法は、ゲルマトリックスを用いた電気泳動、フィルターカラム、アルコール沈殿、及び/又は他のクロマトグラフィーを含む場合がある。細胞由来のmiRNAを使用又は評価する場合には、方法は通常、カオトロピック剤（例えばグアニジンイソチオシアネート）及び/又は界面活性剤（例えば、N-ラウロイルサルコシン）で細胞を溶解する工程を含み、その後、特定のRNA集団を単離するための方法を実施する。

30

【0093】

他の核酸からmiRNAを分離する特定の方法では、ゲルマトリックスはポリアクリルアミドを使用して調製されるが、アガロースもまた使用可能である。ゲルは濃度勾配があるものでも又は均一なものであってもよい。プレート又は管を使用して、電気泳動用のゲルマトリックスを保持することができる。核酸の分離には一般的に、一次元電気泳動が用いられる。平面のゲルの調製にはプレートが、管状のゲルの調製には管（一般的にはガラス又はゴム）が用いられる。「管電気泳動」という句は、ゲルを作製するのにプレートの代わりに管又は管状材料を使用することを指す。当業者は管電気泳動を実施するための材料を容易に調製することができるか、又はC.B.S. Scientific Co., Inc. 或いはScie-Plasなどから購入することができる。

40

【0094】

方法は、特にmiRNAが使用される本発明の方法及び組成物では、有機溶媒及び/又はアルコールを使用して核酸を単離してもよい。米国特許出願第10/667,126号

50

にいくつかの態様が記載されており、この出願はここで参照することにより組み込まれる。この開示は基本的に、細胞からRNA小分子を効率的に単離するための方法を提供しており、この方法は、細胞溶解物にアルコール溶液を添加する工程、及びアルコールと溶解物の混合物を固相支持体に添加する工程、次いで固相支持体からRNA分子を溶出する工程を含む。いくつかの態様では、細胞溶解物に加えられるアルコールの量によって、アルコールの濃度は約55%~60%となる。様々なアルコールを使用することができるが、エタノールがよく効果を現す。固相支持体は、ビーズ、フィルター、及びカラムなど、どのような構造であってもよく、電気陰性基を有する鉱物支持体又は重合体支持体を含んでいてもよい。このような単離方法では、ガラス繊維のフィルター又はカラムが特によく効果を現す。

10

【0095】

特定の態様では、miRNAの単離方法には、(a)グアニジンを含む溶解溶液を使用して、試料に含まれる細胞を溶解する工程であって、少なくとも約1Mの濃度のグアニジンを含む溶解物が生じる、工程、(b)フェノールを含む抽出溶液を使用して、溶解物からmiRNA分子を抽出する工程、(c)溶解物をアルコール溶液に添加して、溶解物/アルコール混合物を形成する工程(混合物中のアルコール濃度が約35%~約70%)、(d)溶解物/アルコール混合物を固相支持体にアブライする工程、(e)イオン溶液を使用して、固相支持体からmiRNA分子を溶出する工程、及び、(f)miRNA分子を捕捉する工程が含まれる。通常、この試料を乾燥し、液体に再懸濁して、次の操作に適した量にする。

20

【0096】

B. 核酸の調製

あるいは、標準的な方法に従って核酸合成を行う。例えば、ItakuraとRiggs(1980)を参照のこと。加えて米国特許第4,704,362号、同第5,221,619号及び同第5,583,013号にはそれぞれ、合成核酸を調製する様々な方法が記載されている。合成核酸(例えば合成オリゴヌクレオチド)の非限定的な例としては、EP 266,032(参照することにより本明細書に組み込まれる)に記載されている、リン酸トリエステル、ホスファイト、又はホスホロラミダイト化学及び固相を使用したインビトロでの化学的合成によって合成された核酸、又はFroehlerら(1986)及び米国特許第5,705,629号(それぞれ、参照することにより本明細書に組み込まれる)に記載されている、デオキシヌクレオシドH-ホスホン酸中間体を介して合成される核酸が挙げられる。いくつかの方法では、1種類以上のオリゴヌクレオチドが使用され得る。例えば、米国特許第4,659,774号、同第4,816,571号、同第5,141,813号、同第5,264,566号、同第4,959,463号、同第5,428,148号、同第5,554,744号、同第5,574,146号、同第5,602,244号(これらのそれぞれは、参照することにより本明細書に組み込まれる)には、オリゴヌクレオチド合成の多用な機構が開示されている。

30

【0097】

酵素を用いて生産される核酸の非限定的な例としては、PCR(商標)(例えば、米国特許第4,683,202号及び同第4,682,195号を参照のこと。これらはそれぞれ、参照することにより本明細書に組み込まれる)等の酵素を用いた増幅反応で生産される核酸、又は米国特許第5,645,897号(参照することにより本明細書に組み込まれる)に記載されているオリゴヌクレオチドの合成によって生産される核酸が挙げられる。生物学的に生産される核酸の非限定的な例としては、細菌の中で複製される組換えDNAベクターなどの、生細胞中で生産される(すなわち複製される)組換え核酸が挙げられる(例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる Sambrookら、2001を参照のこと)。

40

【0098】

オリゴヌクレオチドの合成は当業者に周知である。例えば、米国特許第4,659,774号、同第4,816,571号、同第5,141,813号、同第5,264,56

50

6号、同第4, 959, 463号、同第5, 428, 148号、同第5, 554, 744号、同第5, 574, 146号、同第5, 602, 244号（これらはそれぞれ、参照することにより本明細書に組み込まれる）に、オリゴヌクレオチド合成の多用な機構が開示されている。

【0099】

細胞中で核酸を生産するための組換え方法は当業者に周知である。これらには、ベクター（ウイルス性及び非ウイルス性）、プラスミド、コスミド、及び核酸を細胞に輸送するための他の媒体の使用が含まれ、細胞は標的細胞（例えば、癌細胞）であっても、又は単に宿主細胞（所望のRNA分子を大量に生産するための）であってもよい。あるいは、そのような媒体は、RNA分子を生成するための試薬が存在する限りにおいて、細胞を含まないシステムに関して使用される場合もある。そのような方法には、Sambrook (2003)、Sambrook (2001) 及び Sambrook (1989)（ここで参照することにより本明細書に組み込まれる）に記載されている方法が含まれる。

【0100】

特定の態様において、本発明は、合成のものではない核酸分子に関する。いくつかの態様では、核酸分子は、一本鎖の初期miRNA (Lee, 2002を参照のこと)、一本鎖の前駆miRNA、又は一本鎖の成熟miRNAの全長に完全に一致する配列などの、天然に存在する核酸の構造を有し、かつ、天然に存在する核酸の配列を有する。組み換え技術の使用に加え、そのような合成のものではない核酸を、オリゴヌクレオチドを作出する技術を使用するなどによって、化学的に生成してもよい。

【0101】

C. 標識及び標識法

いくつかの態様では、方法は、直接又は間接的に標識されたmiRNAに関する。まずmiRNAを単離及び/又は精製し、その後標識してもよいことを企図する。このことによって、標識する前にmiRNAが単離又は精製されていない試料中の他のRNAと比較して、miRNAがより効率的に標識されるようになる可能性がある。多くの態様において標識は非放射性である。通常、標識したヌクレオチドの付加（1段階工程）、又はヌクレオチドの付加と付加したヌクレオチドの標識（2段階工程）によって、核酸は標識され得る。

【0102】

いくつかの態様では、触媒作用を利用して既に標識してあるヌクレオチドを核酸に付加することによって、核酸は標識される。標識したヌクレオチドを1つ以上、miRNA分子に付加することができる。米国特許第6, 723, 509号（ここで参照することにより組み込まれる）を参照のこと。

【0103】

他の態様では、触媒作用を利用して標識されていないヌクレオチドをmiRNAに付加し、次いでその標識されていないヌクレオチドを、後で標識することが可能な化学部分によって修飾する。いくつかの態様においてヌクレオチドは、化学部分が反応性アミンのアミン修飾ヌクレオチドである。アミン修飾ヌクレオチドの例は当業者には良く知られており、その多くは、例えば、Ambion、シグマ、Jena Bioscience、及びTrilinkから購入することができる。

【0104】

合成中のcDNAの標識とは対照的に、miRNAの標識に関する問題は、既に存在している分子をどのようにして標識するかということである。いくつかの方法では、態様は、リボヌクレオチド又はデオキシリボヌクレオチド二リン酸又は三リン酸を基質として使用可能な酵素を用いた、miRNAへの酵素の付加に関する。さらに特定の態様において態様は、修飾されているリボヌクレオチド二リン酸又は三リン酸の使用を含み、リボヌクレオチド二リン酸又は三リン酸はmiRNAの3'末端に付加される。酵素の供給源は限定されない。酵素の供給源の例としては、酵母、大腸菌 (E. coli) などのグラム陰性細菌、乳酸連鎖球菌 (Lactococcus lactis)、及び羊痘ウイルス

が挙げられる。

【0105】

そのようなヌクレオチドを付加することが可能な酵素には、これらには限定されないが、ポリ(A)ポリメラーゼ、ターミナルトランスフェラーゼ、及びポリヌクレオチドホスホリラーゼが含まれる。特定の態様では、リガーゼは標識の付加に使用される酵素ではないと企図されるが、その代わり、リガーゼではない酵素が用いられる。

【0106】

ターミナルトランスフェラーゼは、核酸の3'末端へのヌクレオチドの付加を触媒する。

【0107】

ポリヌクレオチドホスホリラーゼは、プライマーを必要とせずに、ヌクレオチドニリン酸を重合させることができる。

【0108】

miRNA又はmiRNAプローブの標識は、発色性（蛍光などの可視光及びUV光を含む）であっても、発光性であっても、酵素的なものであっても、又は陽電子放出性（放射性を含む）であってもよい。標識を直接又は間接的に検出することができる。放射性標識には、 ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、及び ^{35}S が含まれる。酵素的な標識の例としては、アルカリホスファターゼ、ルシフェラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、及びβ-ガラクトシダーゼが挙げられる。標識はまた、発光性を有するタンパク質、例えば緑色蛍光タンパク質及びフィコエリトリンである可能性もある。

【0109】

コンジュゲートとしての使用が企図される発色性及び蛍光標識としては、これらには限定されないが、Alexa Fluor色素、BODIPY FLなどのBODIPY色素；Cascade Blue；Cascade Yellow；クマリンとその誘導体、例えば7-アミノ-4-メチルクマリン、アミノクマリン及びヒドロキシクマリン；シアニン色素、例えばCy3及びCy5；エオシン及びエリスロシン；フルオレセインとその誘導体、例えばフルオレセインイソチオシアネート；ランタニドイオンの大環状封鎖剤、例えばQuantum Dye（商標）；Marina Blue；Oregon Green；ローダミン色素、例えばローダミンレッド、テトラメチルローダミン及びローダミン6G；Texas Red；、蛍光エネルギー移動色素、例えばチアゾールオレンジ-エチジウムヘテロ二量体；及びTOTABが挙げられる。

【0110】

色素の特定の例としては、これらには限定されないが、上記で確認した色素及び、Alexa Fluor350、Alexa Fluor405、Alexa Fluor430、Alexa Fluor488、Alexa Fluor500、Alexa Fluor514、Alexa Fluor532、Alexa Fluor546、Alexa Fluor555、Alexa Fluor568、Alexa Fluor594、Alexa Fluor610、Alexa Fluor633、Alexa Fluor647、Alexa Fluor660、Alexa Fluor680、Alexa Fluor700、及び、Alexa Fluor750；アミン反応性BODIPY色素、例えばBODIPY493/503、BODIPY530/550、BODIPY558/568、BODIPY564/570、BODIPY576/589、BODIPY581/591、BODIPY630/650、BODIPY650/655、BODIPY FL、BODIPYR6G、BODIPYTMR、及び、BODIPY-TR；Cy3、Cy5、6-FAM、フルオレセインイソチオシアネート、HEX、6-JOE、Oregon Green488、Oregon Green500、Oregon Green514、Pacific Blue、REG、ローダミングリーン、ローダミンレッド、Renographin、ROX、SYPRO、TAMRA、2', 4', 5', 7'-テトラプロモスルホンフルオロセイン、及びTETが挙げられる。

【0111】

蛍光標識されたリボヌクレオチドの特定の例は、Molecular probeから購入可能であり、かつ、これらには、Alexa Fluor 488 - 5 - UTP、フルオレセイン - 12 - UTP、BODIPY FL - 14 - UTP、BODIPY TMR - 14 - UTP、テトラメチルローダミン - 6 - UTP、Alexa Fluor 546 - 14 - UTP、Texas Red - 5 - UTP、及びBODIPY TR - 14 - UTPが含まれる。他の蛍光リボヌクレオチド、例えばCy3 - UTP及びCy5 - UTPはAmersham Biosciencesより購入可能である。

【0112】

蛍光標識されたデオキシリボヌクレオチドの例としては、ジニトロフェニル (DNP) - 11 - dUTP、Cascade Blue - 7 - dUTP、Alexa Fluor 488 - 5 - dUTP、フルオレセイン - 12 - dUTP、Oregon Green 488 - 5 - dUTP、BODIPY FL - 14 - dUTP、ローダミンググリーン - 5 - dUTP、Alexa Fluor 532 - 5 - dUTP、BODIPY TMR - 14 - dUTP、テトラメチルローダミン - 6 - dUTP、Alexa Fluor 546 - 14 - dUTP、Alexa Fluor 568 - 5 - dUTP、Texas Red - 12 - dUTP、Texas Red - 5 - dUTP、BODIPY TR - 14 - dUTP、Alexa Fluor 594 - 5 - dUTP、BODIPY 630 / 650 - 14 - dUTP、BODIPY 650 / 665 - 14 - dUTP、Alexa Fluor 488 - 7 - OBEA - dCTP、Alexa Fluor 546 - 16 - OBEA - dCTP、Alexa Fluor 594 - 7 - OBEA - dCTP、Alexa Fluor 647 - 12 - OBEA - dCTPが挙げられる。

【0113】

核酸を2種類の標識で標識してもよいことを企図する。さらに方法では、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を用いてもよい (例えば、Klostermeierら、2002; Emptage、2001; Didenko、2001。それぞれ、参照することにより組み込まれる)。

【0114】

あるいは、標識は、それ自体を検出することはできないが、間接的に検出が可能なもの又は標的核酸の単離若しくは分離を可能にするものであってもよい。例えば標識は、ビオチン、ジゴキシゲニン、多価陽イオン、封鎖基、及び抗体に対するリガンドを含むその他のリガンドである場合がある。

【0115】

標識された核酸を可視化する又は検出するための数多くの方法が容易に使用できる。そのような技術には、顕微鏡法、アレイ、蛍光定量法、ライトサイクラー又は他のリアルタイムPCR装置、FACS解析、シンチレーションカウンター、ホスホイメジャー、ガイガーカウンター、MRI、CAT、抗体に基づく検出法 (ウェスタン、免疫蛍光法、免疫組織化学)、組織化学的技術、HPLC (Griffeyら、1997)、分光法、キャピラリーゲル電気泳動 (Cumminsら、1996)、分光法、質量分析、放射線学的技術、及び質量収支技術が含まれる。

【0116】

2色以上の異なる色の標識を用いる場合には、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 技術を使用して、1種類以上の核酸の関連を解析してもよい。さらに当業者は、標識されている核酸の可視化、同定、及び解析方法を熟知しているため、いくつかの態様の一部として、そのようなプロトコルを使用してもよい。使用され得るツールの例には、蛍光顕微鏡法、バイオアナライザ、プレートリーダー、Storm (Molecular Dynamics)、アレイスキャナー、FACS (蛍光活性化セルソーター)、又は蛍光分子を励起して検出する能力を有するいかなる装置をもまた含まれる。

【0117】

IV. キット

本明細書に記載の組成物又は構成要素はいずれも、キットに含めることができる。非限

定的な例においては、miRNAの単離、miRNAの標識、及び/又はアレイ、核酸増幅、及び/又はハイブリダイゼーションを用いたmiRNA集団の評価に使用する試薬、さらに結腸試料から試料を調製するための試薬がキットに含まれる場合もある。キットはさらに、miRNAプローブを作製又は合成するための試薬を含んでいてもよい。従ってキットは、標識されたヌクレオチドを組み込むことで、又は、その後標識される、標識されていないヌクレオチドを組み込むことでmiRNAを標識するための酵素を、好適な容器中に含む。特定の側面においてキットは、増幅試薬を含む場合がある。他の側面においてキットは、ガラス、ナイロン、高分子ビーズ、磁気ビーズなどの様々な支持体、及び/又はプローブ及び/又は標的核酸を結合させるための任意の試薬を含んでいてもよい。キットはまた、反応緩衝液、標識緩衝液、洗浄緩衝液、又はハイブリダイゼーション緩衝液などの1種類以上の緩衝液、miRNAプローブを調製するための化合物、及びmiRNAを単離するための構成要素を含んでいてもよい。本発明の他のキットは、miRNAを含む核酸アレイを作製するための構成要素を含んでいてもよく、そのため、例えば、固相支持体を含み得る。

【0118】

本明細書に記載の本発明の方法を実施するためのキットが特に企図される。いくつかの態様には、多色標識用にmiRNAを調製するためのキット、及びmiRNAプローブ及び/又はmiRNAアレイを調製するためのキットがある。これらの態様においてキットは、好適な容器中に、(1)ポリ(A)ポリメラーゼ；(2)末修飾ヌクレオチド(G、A、T、C、及び/又はU)；(3)修飾ヌクレオチド(標識された又は標識されていない)；(4)ポリ(A)ポリメラーゼ緩衝液；及び(5)少なくとも1つのマイクロフィルター；(6)ヌクレオチドに結合可能な標識；(7)少なくとも1つのmiRNAプローブ；(8)反応緩衝液；(9)miRNAアレイ又はそのようなアレイを作製するための構成要素；(10)酢酸；(11)アルコール；(12)miRNA又はmiRNAプローブ又はアレイを調製、単離、濃縮、精製するための溶液、のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12以上を含む。他の試薬としては、RNAの操作に一般的に使用されている試薬、例えばホルムアミド、泳動用色素液、リボヌクレアーゼ阻害剤、及びDNaseが挙げられる。

【0119】

特定の態様では、本発明のキットは、本明細書に記載の、miRNAプローブのアレイを含む。アレイは、特定の条件における生物又は特定の組織若しくは器官について知られている全miRNAに対応するプローブ、又はそのようなプローブの部分集団を有していてもよい。本発明のアレイ上におけるプローブの部分集団は、特定の診断、治療、又は予後への応用に関連があると確認されているプローブであっても、又はそのようなプローブを含んでいてもよい。例えばアレイは、(1)疾患又は状態(甲状腺癌)、(2)特定の薬剤又は治療に対する感受性又は耐性、(3)薬剤又は物質に由来する毒性への感受性、(4)疾患又は状態の進展又は重篤度のステージ(予後)、及び(5)疾患又は状態の遺伝的素因、を示す又は示唆する1種類以上のプローブを含んでいてもよい。

【0120】

アレイを含むいずれのキットの態様についても、本明細書に記載の任意の配列の全体又は一部分の変異体、又はそれらの配列に同一な若しくは相補的な配列を含むか、或いはそれらの配列を増幅するために使用することができる核酸分子が含まれている可能性がある。上記で議論したいずれの核酸もキットの一部として組み入れることができる。

【0121】

キットの構成要素は、水性媒体中で又は凍結乾燥した状態のいずれかで梱包することができる。キットの容器は一般的に、少なくとも1つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジ、又は構成要素、好ましくは好適な分量を入れた他の容器を含む。キット中に2つ以上の構成要素が含まれる場合(標識試薬と標識は一緒に梱包されてもよい)、キットは通常、その他の構成要素を個別に入れてもよい、第二、第三又はさらに別の容器もまた含む。しかしながら、構成要素の様々な組み合わせをバイアル中に入れることもできる

。本発明のキットは通常、市販用に厳重に管理された、核酸を入れるための手段及び他の試薬を入れるための任意の容器もまた含む。そのような容器としては、注射、又は所望のバイアルが保持されているブロー成形プラスチック容器があり得る。

【 0 1 2 2 】

キットの構成要素が 1 つ及び / 又は 2 つ以上の溶液として提供される場合には、この溶液は水溶液であり、無菌的な水溶液であることが特に好ましい。

【 0 1 2 3 】

しかしながら、キットの構成要素を乾燥した粉末として提供することもできる。試薬及び / 又は構成要素が乾燥粉末として提供される場合、この粉末は適切な溶媒を加えることで再構成することができる。溶媒を別の容器に入れて提供してもよいこともまた企図される。いくつかの態様では、標識色素は乾燥した粉末として提供される。本発明のキットでは、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 μ g の量の乾燥した色素、又は少なくとも若しくは最大でも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 μ g の量の乾燥した色素が提供されると企図される。その後、この色素を任意の好適な溶媒、例えば DMSO で再懸濁することができる。

【 0 1 2 4 】

容器には通常、少なくとも 1 つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジ及び / 又は、核酸製剤を、好ましくは適切に配分した核酸製剤を入れた他の容器が含まれる。キットはさらに、無菌的な、薬学上許容可能な緩衝液及び / 又は他の希釈剤を入れるための第二の容器を含んでいてもよい。

【 0 1 2 5 】

本発明のキットは通常、市販用に厳重に管理されたバイアルを入れるための手段、例えば注射及び / 又は所望のバイアルが保持されているブロー成形プラスチック容器をさらに含む。

【 0 1 2 6 】

そのようなキットはまた、標識された miRNA の単離を容易にする構成要素も含む。さらに、miRNA を保存若しくは維持する構成要素、又は分解から保護する構成要素を含んでいてもよい。そのような構成要素は、リボヌクレアーゼを含まないか、或いはリボヌクレアーゼに対して阻害的なものであってよい。そのようなキットは通常、好適な方法で、個々の試薬又は溶液のそれぞれを入れるための別個の容器を含む。

【 0 1 2 7 】

キットはまた、キットに含まれる構成要素、並びにキットに含まれていない任意の他の試薬を使用するための説明書を含む。説明書は、実行可能な変更を含んでいてもよい。

【 0 1 2 8 】

本発明のキットはまた、対照 RNA、ヌクレアーゼを含まない水、1.5 ml 管などのリボヌクレアーゼを含まない容器、リボヌクレアーゼを含まない溶出管、PEG 又はデキストラン、エタノール、酢酸、ナトリウム酢酸塩、酢酸アンモニウム、グアニジン、界面活性剤、核酸のサイズマーカー、リボヌクレアーゼを含まない管チップ、及びリボヌクレアーゼ阻害剤若しくはデオキシリボヌクレアーゼ阻害剤のうちの 1 種類以上を含んでいてもよい。

【 0 1 2 9 】

そのような試薬は本発明のキットの態様であると企図される。しかしながら、そのようなキットは、上記で確認した特定の品目には限定されず、miRNA の操作又は解析に使用されるいかなる試薬をも含む得る。

【 0 1 3 0 】

(表 1) マイクロ RNA の受入番号。2010 年 11 月 16 日の時点で、マイクロ RNA

10

20

30

40

50

AのSanger miRBase バージョン12.0 データベース (Griffiths-Jonesら、2006、ここで参照することによりその全体は本明細書に組み込まれる) に記載されている番号に相当する受入番号、及びデータベースに登録されている各配列を表す。

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|---------------|--------------|-----------|
| hsa-let-7a | MIMAT0000062 | MI0000062 |
| hsa-let-7a* | MIMAT0004481 | MI0000062 |
| hsa-let-7b | MIMAT0000063 | MI0000063 |
| hsa-let-7b* | MIMAT0004482 | MI0000063 |
| hsa-let-7c | MIMAT0000064 | MI0000064 |
| hsa-let-7c* | MIMAT0004483 | MI0000064 |
| hsa-let-7d | MIMAT0000065 | MI0000065 |
| hsa-let-7d* | MIMAT0004484 | MI0000065 |
| hsa-let-7e | MIMAT0000066 | MI0000066 |
| hsa-let-7e* | MIMAT0004485 | MI0000066 |
| hsa-let-7f | MIMAT0000067 | MI0000068 |
| hsa-let-7f-1* | MIMAT0004486 | MI0000067 |
| hsa-let-7g | MIMAT0000414 | MI0000433 |
| hsa-let-7g* | MIMAT0004584 | MI0000433 |
| hsa-let-7i | MIMAT0000415 | MI0000434 |
| hsa-let-7i* | MIMAT0004585 | MI0000434 |
| hsa-miR-1 | MIMAT0000416 | MI0000437 |
| hsa-miR-100 | MIMAT0000098 | MI0000102 |
| hsa-miR-100* | MIMAT0004512 | MI0000102 |
| hsa-miR-101 | MIMAT0000099 | MI0000739 |
| hsa-miR-101* | MIMAT0004513 | MI0000103 |
| hsa-miR-103 | MIMAT0000101 | MI0000108 |
| hsa-miR-105 | MIMAT0000102 | MI0000112 |
| hsa-miR-105* | MIMAT0004516 | MI0000112 |
| hsa-miR-106b | MIMAT0000680 | MI0000734 |
| hsa-miR-107 | MIMAT0000104 | MI0000114 |
| hsa-miR-10a | MIMAT0000253 | MI0000266 |
| hsa-miR-10a* | MIMAT0004555 | MI0000266 |
| hsa-miR-10b | MIMAT0000254 | MI0000267 |
| hsa-miR-10b* | MIMAT0004556 | MI0000267 |
| hsa-miR-1180 | MIMAT0005825 | MI0006273 |
| hsa-miR-1181 | MIMAT0005826 | MI0006274 |
| hsa-miR-1182 | MIMAT0005827 | MI0006275 |
| hsa-miR-1183 | MIMAT0005828 | MI0006276 |
| hsa-miR-1185 | MIMAT0005798 | MI0003844 |
| hsa-miR-1201 | MIMAT0005864 | MI0006333 |
| hsa-miR-1202 | MIMAT0005865 | MI0006334 |
| hsa-miR-1203 | MIMAT0005866 | MI0006335 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|-----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-1207-5p | MIMAT0005871 | MI0006340 |
| hsa-miR-1208 | MIMAT0005873 | MI0006341 |
| hsa-miR-122 | MIMAT0000421 | MI0000442 |
| hsa-miR-122* | MIMAT0004590 | MI0000442 |
| hsa-miR-1224-5p | MIMAT0005458 | MI0003764 |
| hsa-miR-1225-3p | MIMAT0005573 | MI0006311 |
| hsa-miR-1225-5p | MIMAT0005572 | MI0006311 |
| hsa-miR-1226* | MIMAT0005576 | MI0006313 |
| hsa-miR-1227 | MIMAT0005580 | MI0006316 |
| hsa-miR-1228 | MIMAT0005583 | MI0006318 |
| hsa-miR-1228* | MIMAT0005582 | MI0006318 |
| hsa-miR-1229 | MIMAT0005584 | MI0006319 |
| hsa-miR-1234 | MIMAT0005589 | MI0006324 |
| hsa-miR-1237 | MIMAT0005592 | MI0006327 |
| hsa-miR-1238 | MIMAT0005593 | MI0006328 |
| hsa-miR-124 | MIMAT0000422 | MI0000445 |
| hsa-miR-124* | MIMAT0004591 | MI0000445 |
| hsa-miR-1244 | MIMAT0005896 | MI0006379 |
| hsa-miR-1246 | MIMAT0005898 | MI0006381 |
| hsa-miR-1249 | MIMAT0005901 | MI0006384 |
| hsa-miR-1250 | MIMAT0005902 | MI0006385 |
| hsa-miR-1251 | MIMAT0005903 | MI0006386 |
| hsa-miR-125a-3p | MIMAT0004602 | MI0000469 |
| hsa-miR-125a-5p | MIMAT0000443 | MI0000469 |
| hsa-miR-125b | MIMAT0000423 | MI0000446 |
| hsa-miR-125b-1* | MIMAT0004592 | MI0000446 |
| hsa-miR-125b-2* | MIMAT0004603 | MI0000470 |
| hsa-miR-126 | MIMAT0000445 | MI0000471 |
| hsa-miR-126* | MIMAT0000444 | MI0000471 |
| hsa-miR-1260 | MIMAT0005911 | MI0006394 |
| hsa-miR-1268 | MIMAT0005922 | MI0006405 |
| hsa-miR-127-3p | MIMAT0000446 | MI0000472 |
| hsa-miR-127-5p | MIMAT0004604 | MI0000472 |
| hsa-miR-1270 | MIMAT0005924 | MI0006407 |
| hsa-miR-1271 | MIMAT0005796 | MI0003814 |
| hsa-miR-1274a | MIMAT0005927 | MI0006410 |
| hsa-miR-1274b | MIMAT0005938 | MI0006427 |
| hsa-miR-1275 | MIMAT0005929 | MI0006415 |
| hsa-miR-1276 | MIMAT0005930 | MI0006416 |
| hsa-miR-128 | MIMAT0000424 | MI0000727 |
| hsa-miR-1280 | MIMAT0005946 | MI0006437 |
| hsa-miR-1281 | MIMAT0005939 | MI0006428 |
| hsa-miR-1285 | MIMAT0005876 | MI0006347 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-1287 | MIMAT0005878 | MI0006349 |
| hsa-miR-1288 | MIMAT0005942 | MI0006432 |
| hsa-miR-129* | MIMAT0004548 | MI0000252 |
| hsa-miR-129-3p | MIMAT0004605 | MI0000473 |
| hsa-miR-129-5p | MIMAT0000242 | MI0000473 |
| hsa-miR-1290 | MIMAT0005880 | MI0006352 |
| hsa-miR-1291 | MIMAT0005881 | MI0006353 |
| hsa-miR-1295 | MIMAT0005885 | MI0006357 |
| hsa-miR-1296 | MIMAT0005794 | MI0003780 |
| hsa-miR-1299 | MIMAT0005887 | MI0006359 |
| hsa-miR-1300 | MIMAT0005888 | MI0006360 |
| hsa-miR-1301 | MIMAT0005797 | MI0003815 |
| hsa-miR-1303 | MIMAT0005891 | MI0006370 |
| hsa-miR-1305 | MIMAT0005893 | MI0006372 |
| hsa-miR-1306 | MIMAT0005950 | MI0006443 |
| hsa-miR-1307 | MIMAT0005951 | MI0006444 |
| hsa-miR-1308 | MIMAT0005947 | MI0006441 |
| hsa-miR-130a | MIMAT0000425 | MI0000448 |
| hsa-miR-130b | MIMAT0000691 | MI0000748 |
| hsa-miR-130b* | MIMAT0004680 | MI0000748 |
| hsa-miR-132 | MIMAT0000426 | MI0000449 |
| hsa-miR-132* | MIMAT0004594 | MI0000449 |
| hsa-miR-1321 | MIMAT0005952 | MI0006652 |
| hsa-miR-1323 | MIMAT0005795 | MI0003786 |
| hsa-miR-133a | MIMAT0000427 | MI0000451 |
| hsa-miR-133b | MIMAT0000770 | MI0000822 |
| hsa-miR-134 | MIMAT0000447 | MI0000474 |
| hsa-miR-135a | MIMAT0000428 | MI0000452 |
| hsa-miR-135a* | MIMAT0004595 | MI0000452 |
| hsa-miR-135b | MIMAT0000758 | MI0000810 |
| hsa-miR-136 | MIMAT0000448 | MI0000475 |
| hsa-miR-136* | MIMAT0004606 | MI0000475 |
| hsa-miR-137 | MIMAT0000429 | MI0000454 |
| hsa-miR-138 | MIMAT0000430 | MI0000455 |
| hsa-miR-138-1* | MIMAT0004607 | MI0000476 |
| hsa-miR-138-2* | MIMAT0004596 | MI0000455 |
| hsa-miR-139-3p | MIMAT0004552 | MI0000261 |
| hsa-miR-139-5p | MIMAT0000250 | MI0000261 |
| hsa-miR-140-3p | MIMAT0004597 | MI0000456 |
| hsa-miR-140-5p | MIMAT0000431 | MI0000456 |
| hsa-miR-141 | MIMAT0000432 | MI0000457 |
| hsa-miR-141* | MIMAT0004598 | MI0000457 |
| hsa-miR-142-3p | MIMAT0000434 | MI0000458 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|-----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-142-5p | MIMAT0000433 | MI0000458 |
| hsa-miR-143 | MIMAT0000435 | MI0000459 |
| hsa-miR-143* | MIMAT0004599 | MI0000459 |
| hsa-miR-144 | MIMAT0000436 | MI0000460 |
| hsa-miR-144* | MIMAT0004600 | MI0000460 |
| hsa-miR-145 | MIMAT0000437 | MI0000461 |
| hsa-miR-145* | MIMAT0004601 | MI0000461 |
| hsa-miR-1469 | MIMAT0007347 | MI0007074 |
| hsa-miR-146a | MIMAT0000449 | MI0000477 |
| hsa-miR-146b-3p | MIMAT0004766 | MI0003129 |
| hsa-miR-146b-5p | MIMAT0002809 | MI0003129 |
| hsa-miR-1471 | MIMAT0007349 | MI0007076 |
| hsa-miR-148a | MIMAT0000243 | MI0000253 |
| hsa-miR-148a* | MIMAT0004549 | MI0000253 |
| hsa-miR-148b | MIMAT0000759 | MI0000811 |
| hsa-miR-148b* | MIMAT0004699 | MI0000811 |
| hsa-miR-149 | MIMAT0000450 | MI0000478 |
| hsa-miR-149* | MIMAT0004609 | MI0000478 |
| hsa-miR-150 | MIMAT0000451 | MI0000479 |
| hsa-miR-150* | MIMAT0004610 | MI0000479 |
| hsa-miR-151-3p | MIMAT0000757 | MI0000809 |
| hsa-miR-151-5p | MIMAT0004697 | MI0000809 |
| hsa-miR-152 | MIMAT0000438 | MI0000462 |
| hsa-miR-153 | MIMAT0000439 | MI0000463 |
| hsa-miR-1539 | MIMAT0007401 | MI0007260 |
| hsa-miR-154 | MIMAT0000452 | MI0000480 |
| hsa-miR-154* | MIMAT0000453 | MI0000480 |
| hsa-miR-155 | MIMAT0000646 | MI0000681 |
| hsa-miR-155* | MIMAT0004658 | MI0000681 |
| hsa-miR-15a | MIMAT0000068 | MI0000069 |
| hsa-miR-15a* | MIMAT0004488 | MI0000069 |
| hsa-miR-15b | MIMAT0000417 | MI0000438 |
| hsa-miR-15b* | MIMAT0004586 | MI0000438 |
| hsa-miR-16 | MIMAT0000069 | MI0000115 |
| hsa-miR-16-2* | MIMAT0004518 | MI0000115 |
| hsa-miR-17 | MIMAT0000070 | MI0000071 |
| hsa-miR-17* | MIMAT0000071 | MI0000071 |
| hsa-miR-181a | MIMAT0000256 | MI0000289 |
| hsa-miR-181a* | MIMAT0000270 | MI0000289 |
| hsa-miR-181a-2* | MIMAT0004558 | MI0000269 |
| hsa-miR-181b | MIMAT0000257 | MI0000683 |
| hsa-miR-181c | MIMAT0000258 | MI0000271 |
| hsa-miR-181c* | MIMAT0004559 | MI0000271 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|-----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-181d | MIMAT0002821 | MI0003139 |
| hsa-miR-182 | MIMAT0000259 | MI0000272 |
| hsa-miR-182* | MIMAT0000260 | MI0000272 |
| hsa-miR-1825 | MIMAT0006765 | MI0008193 |
| hsa-miR-1826 | MIMAT0006766 | MI0008194 |
| hsa-miR-1827 | MIMAT0006767 | MI0008195 |
| hsa-miR-183 | MIMAT0000261 | MI0000273 |
| hsa-miR-183* | MIMAT0004560 | MI0000273 |
| hsa-miR-184 | MIMAT0000454 | MI0000481 |
| hsa-miR-185 | MIMAT0000455 | MI0000482 |
| hsa-miR-186 | MIMAT0000456 | MI0000483 |
| hsa-miR-187* | MIMAT0004561 | MI0000274 |
| hsa-miR-188-3p | MIMAT0004613 | MI0000484 |
| hsa-miR-188-5p | MIMAT0000457 | MI0000484 |
| hsa-miR-18a | MIMAT0000072 | MI0000072 |
| hsa-miR-18b | MIMAT0001412 | MI0001518 |
| hsa-miR-18b* | MIMAT0004751 | MI0001518 |
| hsa-miR-190 | MIMAT0000458 | MI0000486 |
| hsa-miR-1909* | MIMAT0007882 | MI0008330 |
| hsa-miR-191 | MIMAT0000440 | MI0000465 |
| hsa-miR-191* | MIMAT0001618 | MI0000465 |
| hsa-miR-1910 | MIMAT0007884 | MI0008331 |
| hsa-miR-1914 | MIMAT0007889 | MI0008335 |
| hsa-miR-1914* | MIMAT0007890 | MI0008335 |
| hsa-miR-1915 | MIMAT0007892 | MI0008336 |
| hsa-miR-1915* | MIMAT0007891 | MI0008336 |
| hsa-miR-192 | MIMAT0000222 | MI0000234 |
| hsa-miR-192* | MIMAT0004543 | MI0000234 |
| hsa-miR-193a-3p | MIMAT0000459 | MI0000487 |
| hsa-miR-193a-5p | MIMAT0004614 | MI0000487 |
| hsa-miR-193b | MIMAT0002819 | MI0003137 |
| hsa-miR-193b* | MIMAT0004767 | MI0003137 |
| hsa-miR-194 | MIMAT0000460 | MI0000732 |
| hsa-miR-194* | MIMAT0004671 | MI0000732 |
| hsa-miR-195 | MIMAT0000461 | MI0000489 |
| hsa-miR-195* | MIMAT0004615 | MI0000489 |
| hsa-miR-196a | MIMAT0000226 | MI0000279 |
| hsa-miR-196b | MIMAT0001080 | MI0001150 |
| hsa-miR-197 | MIMAT0000227 | MI0000239 |
| hsa-miR-198 | MIMAT0000228 | MI0000240 |
| hsa-miR-199a-3p | MIMAT0000232 | MI0000242 |
| hsa-miR-199a-5p | MIMAT0000231 | MI0000242 |
| hsa-miR-199b-5p | MIMAT0000263 | MI0000282 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-19a | MIMAT0000073 | MI0000073 |
| hsa-miR-19b | MIMAT0000074 | MI0000074 |
| hsa-miR-19b-1* | MIMAT0004491 | MI0000074 |
| hsa-miR-200a | MIMAT0000682 | MI0000737 |
| hsa-miR-200a* | MIMAT0001620 | MI0000737 |
| hsa-miR-200b | MIMAT0000318 | MI0000342 |
| hsa-miR-200b* | MIMAT0004571 | MI0000342 |
| hsa-miR-200c | MIMAT0000617 | MI0000650 |
| hsa-miR-200c* | MIMAT0004657 | MI0000650 |
| hsa-miR-202 | MIMAT0002811 | MI0003130 |
| hsa-miR-203 | MIMAT0000264 | MI0000283 |
| hsa-miR-204 | MIMAT0000265 | MI0000284 |
| hsa-miR-205 | MIMAT0000266 | MI0000285 |
| hsa-miR-206 | MIMAT0000462 | MI0000490 |
| hsa-miR-208b | MIMAT0004960 | MI0005570 |
| hsa-miR-20a | MIMAT0000075 | MI0000076 |
| hsa-miR-20a* | MIMAT0004493 | MI0000076 |
| hsa-miR-20b | MIMAT0001413 | MI0001519 |
| hsa-miR-21 | MIMAT0000076 | MI0000077 |
| hsa-miR-21* | MIMAT0004494 | MI0000077 |
| hsa-miR-210 | MIMAT0000267 | MI0000286 |
| hsa-miR-211 | MIMAT0000268 | MI0000287 |
| hsa-miR-212 | MIMAT0000269 | MI0000288 |
| hsa-miR-214 | MIMAT0000271 | MI0000290 |
| hsa-miR-214* | MIMAT0004564 | MI0000290 |
| hsa-miR-215 | MIMAT0000272 | MI0000291 |
| hsa-miR-216a | MIMAT0000273 | MI0000292 |
| hsa-miR-216b | MIMAT0004959 | MI0005569 |
| hsa-miR-218 | MIMAT0000275 | MI0000294 |
| hsa-miR-219-5p | MIMAT0000276 | MI0000296 |
| hsa-miR-22 | MIMAT0000077 | MI0000078 |
| hsa-miR-22* | MIMAT0004495 | MI0000078 |
| hsa-miR-221 | MIMAT0000278 | MI0000298 |
| hsa-miR-221* | MIMAT0004568 | MI0000298 |
| hsa-miR-222 | MIMAT0000279 | MI0000299 |
| hsa-miR-222* | MIMAT0004569 | MI0000299 |
| hsa-miR-223 | MIMAT0000280 | MI0000300 |
| hsa-miR-223* | MIMAT0004570 | MI0000300 |
| hsa-miR-224 | MIMAT0000281 | MI0000301 |
| hsa-miR-23a | MIMAT0000078 | MI0000079 |
| hsa-miR-23a* | MIMAT0004496 | MI0000079 |
| hsa-miR-23b | MIMAT0000418 | MI0000439 |
| hsa-miR-23b* | MIMAT0004587 | MI0000439 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-24 | MIMAT0000080 | MI0000081 |
| hsa-miR-24-1* | MIMAT0000079 | MI0000080 |
| hsa-miR-25 | MIMAT0000081 | MI0000082 |
| hsa-miR-26a | MIMAT0000082 | MI0000083 |
| hsa-miR-26a-1* | MIMAT0004499 | MI0000083 |
| hsa-miR-26b | MIMAT0000083 | MI0000084 |
| hsa-miR-26b* | MIMAT0004500 | MI0000084 |
| hsa-miR-27a | MIMAT0000084 | MI0000085 |
| hsa-miR-27a* | MIMAT0004501 | MI0000085 |
| hsa-miR-27b | MIMAT0000419 | MI0000440 |
| hsa-miR-28-3p | MIMAT0004502 | MI0000086 |
| hsa-miR-28-5p | MIMAT0000085 | MI0000086 |
| hsa-miR-296-5p | MIMAT0000690 | MI0000747 |
| hsa-miR-298 | MIMAT0004901 | MI0005523 |
| hsa-miR-299-3p | MIMAT0000687 | MI0000744 |
| hsa-miR-299-5p | MIMAT0002890 | MI0000744 |
| hsa-miR-29a | MIMAT0000086 | MI0000087 |
| hsa-miR-29a* | MIMAT0004503 | MI0000087 |
| hsa-miR-29b | MIMAT0000100 | MI0000107 |
| hsa-miR-29b-1* | MIMAT0004514 | MI0000105 |
| hsa-miR-29b-2* | MIMAT0004515 | MI0000107 |
| hsa-miR-29c | MIMAT0000681 | MI0000735 |
| hsa-miR-29c* | MIMAT0004673 | MI0000735 |
| hsa-miR-300 | MIMAT0004903 | MI0005525 |
| hsa-miR-301a | MIMAT0000688 | MI0000745 |
| hsa-miR-301b | MIMAT0004958 | MI0005568 |
| hsa-miR-302c* | MIMAT0000716 | MI0000773 |
| hsa-miR-30a | MIMAT0000087 | MI0000088 |
| hsa-miR-30a* | MIMAT0000088 | MI0000088 |
| hsa-miR-30b | MIMAT0000420 | MI0000441 |
| hsa-miR-30b* | MIMAT0004589 | MI0000441 |
| hsa-miR-30c | MIMAT0000244 | MI0000254 |
| hsa-miR-30c-1* | MIMAT0004674 | MI0000736 |
| hsa-miR-30c-2* | MIMAT0004550 | MI0000254 |
| hsa-miR-30d | MIMAT0000245 | MI0000255 |
| hsa-miR-30d* | MIMAT0004551 | MI0000255 |
| hsa-miR-30e | MIMAT0000692 | MI0000749 |
| hsa-miR-30e* | MIMAT0000693 | MI0000749 |
| hsa-miR-31 | MIMAT0000089 | MI0000089 |
| hsa-miR-31* | MIMAT0004504 | MI0000089 |
| hsa-miR-32 | MIMAT0000090 | MI0000090 |
| hsa-miR-320a | MIMAT0000510 | MI0000542 |
| hsa-miR-320b | MIMAT0005792 | MI0003839 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-320c | MIMAT0005793 | MI0003778 |
| hsa-miR-320d | MIMAT0006764 | MI0008192 |
| hsa-miR-323-3p | MIMAT0000755 | MI0000807 |
| hsa-miR-324-3p | MIMAT0000762 | MI0000813 |
| hsa-miR-324-5p | MIMAT0000761 | MI0000813 |
| hsa-miR-326 | MIMAT0000756 | MI0000808 |
| hsa-miR-328 | MIMAT0000752 | MI0000804 |
| hsa-miR-329 | MIMAT0001629 | MI0001726 |
| hsa-miR-330-3p | MIMAT0000751 | MI0000803 |
| hsa-miR-331-3p | MIMAT0000760 | MI0000812 |
| hsa-miR-335 | MIMAT0000765 | MI0000816 |
| hsa-miR-335* | MIMAT0004703 | MI0000816 |
| hsa-miR-337-3p | MIMAT0000754 | MI0000806 |
| hsa-miR-337-5p | MIMAT0004695 | MI0000806 |
| hsa-miR-338-3p | MIMAT0000763 | MI0000814 |
| hsa-miR-338-5p | MIMAT0004701 | MI0000814 |
| hsa-miR-339-3p | MIMAT0004702 | MI0000815 |
| hsa-miR-339-5p | MIMAT0000764 | MI0000815 |
| hsa-miR-33a | MIMAT0000091 | MI0000091 |
| hsa-miR-33b | MIMAT0003301 | MI0003646 |
| hsa-miR-33b* | MIMAT0004811 | MI0003646 |
| hsa-miR-340 | MIMAT0004692 | MI0000802 |
| hsa-miR-340* | MIMAT0000750 | MI0000802 |
| hsa-miR-342-3p | MIMAT0000753 | MI0000805 |
| hsa-miR-342-5p | MIMAT0004694 | MI0000805 |
| hsa-miR-345 | MIMAT0000772 | MI0000825 |
| hsa-miR-346 | MIMAT0000773 | MI0000826 |
| hsa-miR-34a | MIMAT0000255 | MI0000268 |
| hsa-miR-34a* | MIMAT0004557 | MI0000268 |
| hsa-miR-34b | MIMAT0004676 | MI0000742 |
| hsa-miR-34b* | MIMAT0000685 | MI0000742 |
| hsa-miR-34c-3p | MIMAT0004677 | MI0000743 |
| hsa-miR-34c-5p | MIMAT0000686 | MI0000743 |
| hsa-miR-361-3p | MIMAT0004682 | MI0000760 |
| hsa-miR-361-5p | MIMAT0000703 | MI0000760 |
| hsa-miR-362-3p | MIMAT0004683 | MI0000762 |
| hsa-miR-362-5p | MIMAT0000705 | MI0000762 |
| hsa-miR-363 | MIMAT0000707 | MI0000764 |
| hsa-miR-365 | MIMAT0000710 | MI0000769 |
| hsa-miR-369-3p | MIMAT0000721 | MI0000777 |
| hsa-miR-369-5p | MIMAT0001621 | MI0000777 |
| hsa-miR-370 | MIMAT0000722 | MI0000778 |
| hsa-miR-371-5p | MIMAT0004687 | MI0000779 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|-----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-373* | MIMAT0000725 | MI0000781 |
| hsa-miR-374a | MIMAT0000727 | MI0000782 |
| hsa-miR-374b | MIMAT0004955 | MI0005566 |
| hsa-miR-374b* | MIMAT0004956 | MI0005566 |
| hsa-miR-375 | MIMAT0000728 | MI0000783 |
| hsa-miR-376a | MIMAT0000729 | MI0000784 |
| hsa-miR-376a* | MIMAT0003386 | MI0000784 |
| hsa-miR-376b | MIMAT0002172 | MI0002466 |
| hsa-miR-376c | MIMAT0000720 | MI0000776 |
| hsa-miR-377 | MIMAT0000730 | MI0000785 |
| hsa-miR-377* | MIMAT0004689 | MI0000785 |
| hsa-miR-378 | MIMAT0000732 | MI0000786 |
| hsa-miR-378* | MIMAT0000731 | MI0000786 |
| hsa-miR-379 | MIMAT0000733 | MI0000787 |
| hsa-miR-381 | MIMAT0000736 | MI0000789 |
| hsa-miR-382 | MIMAT0000737 | MI0000790 |
| hsa-miR-409-3p | MIMAT0001639 | MI0001735 |
| hsa-miR-409-5p | MIMAT0001638 | MI0001735 |
| hsa-miR-410 | MIMAT0002171 | MI0002465 |
| hsa-miR-411 | MIMAT0003329 | MI0003675 |
| hsa-miR-421 | MIMAT0003339 | MI0003685 |
| hsa-miR-422a | MIMAT0001339 | MI0001444 |
| hsa-miR-423-3p | MIMAT0001340 | MI0001445 |
| hsa-miR-423-5p | MIMAT0004748 | MI0001445 |
| hsa-miR-424 | MIMAT0001341 | MI0001446 |
| hsa-miR-424* | MIMAT0004749 | MI0001446 |
| hsa-miR-425 | MIMAT0003393 | MI0001448 |
| hsa-miR-425* | MIMAT0001343 | MI0001448 |
| hsa-miR-429 | MIMAT0001536 | MI0001641 |
| hsa-miR-431 | MIMAT0001625 | MI0001721 |
| hsa-miR-431* | MIMAT0004757 | MI0001721 |
| hsa-miR-432 | MIMAT0002814 | MI0003133 |
| hsa-miR-433 | MIMAT0001627 | MI0001723 |
| hsa-miR-449a | MIMAT0001541 | MI0001648 |
| hsa-miR-449b | MIMAT0003327 | MI0003673 |
| hsa-miR-450a | MIMAT0001545 | MI0003187 |
| hsa-miR-450b-5p | MIMAT0004909 | MI0005531 |
| hsa-miR-451 | MIMAT0001631 | MI0001729 |
| hsa-miR-452 | MIMAT0001635 | MI0001733 |
| hsa-miR-454 | MIMAT0003885 | MI0003820 |
| hsa-miR-454* | MIMAT0003884 | MI0003820 |
| hsa-miR-455-3p | MIMAT0004784 | MI0003513 |
| hsa-miR-455-5p | MIMAT0003150 | MI0003513 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|------------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-483-3p | MIMAT0002173 | MI0002467 |
| hsa-miR-483-5p | MIMAT0004761 | MI0002467 |
| hsa-miR-484 | MIMAT0002174 | MI0002468 |
| hsa-miR-485-3p | MIMAT0002176 | MI0002469 |
| hsa-miR-485-5p | MIMAT0002175 | MI0002469 |
| hsa-miR-486-3p | MIMAT0004762 | MI0002470 |
| hsa-miR-486-5p | MIMAT0002177 | MI0002470 |
| hsa-miR-487a | MIMAT0002178 | MI0002471 |
| hsa-miR-487b | MIMAT0003180 | MI0003530 |
| hsa-miR-488 | MIMAT0004763 | MI0003123 |
| hsa-miR-488* | MIMAT0002804 | MI0003123 |
| hsa-miR-489 | MIMAT0002805 | MI0003124 |
| hsa-miR-490-3p | MIMAT0002806 | MI0003125 |
| hsa-miR-490-5p | MIMAT0004764 | MI0003125 |
| hsa-miR-491-5p | MIMAT0002807 | MI0003126 |
| hsa-miR-493 | MIMAT0003161 | MI0003132 |
| hsa-miR-493* | MIMAT0002813 | MI0003132 |
| hsa-miR-494 | MIMAT0002816 | MI0003134 |
| hsa-miR-495 | MIMAT0002817 | MI0003135 |
| hsa-miR-497 | MIMAT0002820 | MI0003138 |
| hsa-miR-498 | MIMAT0002824 | MI0003142 |
| hsa-miR-499-5p | MIMAT0002870 | MI0003183 |
| hsa-miR-500 | MIMAT0004773 | MI0003184 |
| hsa-miR-500* | MIMAT0002871 | MI0003184 |
| hsa-miR-501-3p | MIMAT0004774 | MI0003185 |
| hsa-miR-501-5p | MIMAT0002872 | MI0003185 |
| hsa-miR-502-3p | MIMAT0004775 | MI0003186 |
| hsa-miR-502-5p | MIMAT0002873 | MI0003186 |
| hsa-miR-503 | MIMAT0002874 | MI0003188 |
| hsa-miR-505 | MIMAT0002876 | MI0003190 |
| hsa-miR-505* | MIMAT0004776 | MI0003190 |
| hsa-miR-506 | MIMAT0002878 | MI0003193 |
| hsa-miR-508-5p | MIMAT0004778 | MI0003195 |
| hsa-miR-509-3-5p | MIMAT0004975 | MI0005717 |
| hsa-miR-509-3p | MIMAT0002881 | MI0005717 |
| hsa-miR-509-5p | MIMAT0004779 | MI0003196 |
| hsa-miR-512-3p | MIMAT0002823 | MI0003140 |
| hsa-miR-513a-5p | MIMAT0002877 | MI0003191 |
| hsa-miR-513b | MIMAT0005788 | MI0006648 |
| hsa-miR-513c | MIMAT0005789 | MI0006649 |
| hsa-miR-514 | MIMAT0002883 | MI0003200 |
| hsa-miR-516a-5p | MIMAT0004770 | MI0003181 |
| hsa-miR-516b | MIMAT0002859 | MI0003167 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|-----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-517a | MIMAT0002852 | MI0003161 |
| hsa-miR-517b | MIMAT0002857 | MI0003165 |
| hsa-miR-518a-5p | MIMAT0005457 | MI0003173 |
| hsa-miR-518c* | MIMAT0002847 | MI0003159 |
| hsa-miR-518e* | MIMAT0005450 | MI0003169 |
| hsa-miR-519d | MIMAT0002853 | MI0003162 |
| hsa-miR-519e* | MIMAT0002828 | MI0003145 |
| hsa-miR-520h | MIMAT0002867 | MI0003175 |
| hsa-miR-525-5p | MIMAT0002838 | MI0003152 |
| hsa-miR-526b | MIMAT0002835 | MI0003150 |
| hsa-miR-532-3p | MIMAT0004780 | MI0003205 |
| hsa-miR-532-5p | MIMAT0002888 | MI0003205 |
| hsa-miR-539 | MIMAT0003163 | MI0003514 |
| hsa-miR-542-3p | MIMAT0003389 | MI0003686 |
| hsa-miR-542-5p | MIMAT0003340 | MI0003686 |
| hsa-miR-543 | MIMAT0004954 | MI0005565 |
| hsa-miR-545 | MIMAT0003165 | MI0003516 |
| hsa-miR-548c-5p | MIMAT0004806 | MI0003630 |
| hsa-miR-550 | MIMAT0004800 | MI0003601 |
| hsa-miR-550* | MIMAT0003257 | MI0003601 |
| hsa-miR-551b | MIMAT0003233 | MI0003575 |
| hsa-miR-551b* | MIMAT0004794 | MI0003575 |
| hsa-miR-552 | MIMAT0003215 | MI0003557 |
| hsa-miR-556-3p | MIMAT0004793 | MI0003562 |
| hsa-miR-557 | MIMAT0003221 | MI0003563 |
| hsa-miR-564 | MIMAT0003228 | MI0003570 |
| hsa-miR-566 | MIMAT0003230 | MI0003572 |
| hsa-miR-572 | MIMAT0003237 | MI0003579 |
| hsa-miR-574-3p | MIMAT0003239 | MI0003581 |
| hsa-miR-574-5p | MIMAT0004795 | MI0003581 |
| hsa-miR-575 | MIMAT0003240 | MI0003582 |
| hsa-miR-576-5p | MIMAT0003241 | MI0003583 |
| hsa-miR-582-3p | MIMAT0004797 | MI0003589 |
| hsa-miR-582-5p | MIMAT0003247 | MI0003589 |
| hsa-miR-583 | MIMAT0003248 | MI0003590 |
| hsa-miR-584 | MIMAT0003249 | MI0003591 |
| hsa-miR-585 | MIMAT0003250 | MI0003592 |
| hsa-miR-590-5p | MIMAT0003258 | MI0003602 |
| hsa-miR-592 | MIMAT0003260 | MI0003604 |
| hsa-miR-595 | MIMAT0003263 | MI0003607 |
| hsa-miR-598 | MIMAT0003266 | MI0003610 |
| hsa-miR-601 | MIMAT0003269 | MI0003614 |
| hsa-miR-602 | MIMAT0003270 | MI0003615 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-605 | MIMAT0003273 | MI0003618 |
| hsa-miR-610 | MIMAT0003278 | MI0003623 |
| hsa-miR-612 | MIMAT0003280 | MI0003625 |
| hsa-miR-614 | MIMAT0003282 | MI0003627 |
| hsa-miR-615-3p | MIMAT0003283 | MI0003628 |
| hsa-miR-616 | MIMAT0004805 | MI0003629 |
| hsa-miR-617 | MIMAT0003286 | MI0003631 |
| hsa-miR-622 | MIMAT0003291 | MI0003636 |
| hsa-miR-623 | MIMAT0003292 | MI0003637 |
| hsa-miR-624* | MIMAT0003293 | MI0003638 |
| hsa-miR-625 | MIMAT0003294 | MI0003639 |
| hsa-miR-625* | MIMAT0004808 | MI0003639 |
| hsa-miR-627 | MIMAT0003296 | MI0003641 |
| hsa-miR-628-3p | MIMAT0003297 | MI0003642 |
| hsa-miR-628-5p | MIMAT0004809 | MI0003642 |
| hsa-miR-629 | MIMAT0004810 | MI0003643 |
| hsa-miR-629* | MIMAT0003298 | MI0003643 |
| hsa-miR-630 | MIMAT0003299 | MI0003644 |
| hsa-miR-631 | MIMAT0003300 | MI0003645 |
| hsa-miR-633 | MIMAT0003303 | MI0003648 |
| hsa-miR-634 | MIMAT0003304 | MI0003649 |
| hsa-miR-636 | MIMAT0003306 | MI0003651 |
| hsa-miR-638 | MIMAT0003308 | MI0003653 |
| hsa-miR-639 | MIMAT0003309 | MI0003654 |
| hsa-miR-640 | MIMAT0003310 | MI0003655 |
| hsa-miR-641 | MIMAT0003311 | MI0003656 |
| hsa-miR-642 | MIMAT0003312 | MI0003657 |
| hsa-miR-648 | MIMAT0003318 | MI0003663 |
| hsa-miR-650 | MIMAT0003320 | MI0003665 |
| hsa-miR-652 | MIMAT0003322 | MI0003667 |
| hsa-miR-654-3p | MIMAT0004814 | MI0003676 |
| hsa-miR-654-5p | MIMAT0003330 | MI0003676 |
| hsa-miR-656 | MIMAT0003332 | MI0003678 |
| hsa-miR-658 | MIMAT0003336 | MI0003682 |
| hsa-miR-659 | MIMAT0003337 | MI0003683 |
| hsa-miR-660 | MIMAT0003338 | MI0003684 |
| hsa-miR-662 | MIMAT0003325 | MI0003670 |
| hsa-miR-663 | MIMAT0003326 | MI0003672 |
| hsa-miR-663b | MIMAT0005867 | MI0006336 |
| hsa-miR-664 | MIMAT0005949 | MI0006442 |
| hsa-miR-664* | MIMAT0005948 | MI0006442 |
| hsa-miR-665 | MIMAT0004952 | MI0005563 |
| hsa-miR-668 | MIMAT0003881 | MI0003761 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|----------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-671-5p | MIMAT0003880 | MI0003760 |
| hsa-miR-7 | MIMAT0000252 | MI0000263 |
| hsa-miR-7-1* | MIMAT0004553 | MI0000263 |
| hsa-miR-7-2* | MIMAT0004554 | MI0000264 |
| hsa-miR-708 | MIMAT0004926 | MI0005543 |
| hsa-miR-720 | MIMAT0005954 | MI0006654 |
| hsa-miR-744 | MIMAT0004945 | MI0005559 |
| hsa-miR-744* | MIMAT0004946 | MI0005559 |
| hsa-miR-758 | MIMAT0003879 | MI0003757 |
| hsa-miR-760 | MIMAT0004957 | MI0005567 |
| hsa-miR-765 | MIMAT0003945 | MI0005116 |
| hsa-miR-766 | MIMAT0003888 | MI0003836 |
| hsa-miR-767-5p | MIMAT0003882 | MI0003763 |
| hsa-miR-769-3p | MIMAT0003887 | MI0003834 |
| hsa-miR-769-5p | MIMAT0003886 | MI0003834 |
| hsa-miR-770-5p | MIMAT0003948 | MI0005118 |
| hsa-miR-873 | MIMAT0004953 | MI0005564 |
| hsa-miR-874 | MIMAT0004911 | MI0005532 |
| hsa-miR-876-3p | MIMAT0004925 | MI0005542 |
| hsa-miR-876-5p | MIMAT0004924 | MI0005542 |
| hsa-miR-877 | MIMAT0004949 | MI0005561 |
| hsa-miR-877* | MIMAT0004950 | MI0005561 |
| hsa-miR-885-5p | MIMAT0004947 | MI0005560 |
| hsa-miR-886-3p | MIMAT0004906 | MI0005527 |
| hsa-miR-886-5p | MIMAT0004905 | MI0005527 |
| hsa-miR-887 | MIMAT0004951 | MI0005562 |
| hsa-miR-888 | MIMAT0004916 | MI0005537 |
| hsa-miR-889 | MIMAT0004921 | MI0005540 |
| hsa-miR-890 | MIMAT0004912 | MI0005533 |
| hsa-miR-891a | MIMAT0004902 | MI0005524 |
| hsa-miR-891b | MIMAT0004913 | MI0005534 |
| hsa-miR-892a | MIMAT0004907 | MI0005528 |
| hsa-miR-892b | MIMAT0004918 | MI0005538 |
| hsa-miR-9 | MIMAT0000441 | MI0000468 |
| hsa-miR-9* | MIMAT0000442 | MI0000468 |
| hsa-miR-921 | MIMAT0004971 | MI0005713 |
| hsa-miR-923 | MIMAT0004973 | MI0005715 |
| hsa-miR-92a | MIMAT0000092 | MI0000094 |
| hsa-miR-92a-1* | MIMAT0004507 | MI0000093 |
| hsa-miR-92b | MIMAT0003218 | MI0003560 |
| hsa-miR-92b* | MIMAT0004792 | MI0003560 |
| hsa-miR-93 | MIMAT0000093 | MI0000095 |
| hsa-miR-93* | MIMAT0004509 | MI0000095 |

10

20

30

40

| プローブID | マイクロRNAの受入番号 | 前駆体の受入番号 |
|--------------|--------------|-----------|
| hsa-miR-933 | MIMAT0004976 | MI0005755 |
| hsa-miR-934 | MIMAT0004977 | MI0005756 |
| hsa-miR-936 | MIMAT0004979 | MI0005758 |
| hsa-miR-939 | MIMAT0004982 | MI0005761 |
| hsa-miR-940 | MIMAT0004983 | MI0005762 |
| hsa-miR-944 | MIMAT0004987 | MI0005769 |
| hsa-miR-95 | MIMAT0000094 | MI0000097 |
| hsa-miR-96 | MIMAT0000095 | MI0000098 |
| hsa-miR-98 | MIMAT0000096 | MI0000100 |
| hsa-miR-99a | MIMAT0000097 | MI0000101 |
| hsa-miR-99a* | MIMAT0004511 | MI0000101 |
| hsa-miR-99b | MIMAT0000689 | MI0000746 |
| hsa-miR-99b* | MIMAT0004678 | MI0000746 |

10

【実施例】

【0131】

V. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために包含される。以下の実施例で開示される技術が、本発明の実施において上手く機能することが本発明者によって発見された技術を表していること、従って、本発明を実施するための好ましい形態を構成していることを見なすことができることが、当業者には理解される。しかしながら、本開示を考慮して、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された特定の態様に多くの変更を加えることができ、それでもなお、同じような又は同様の結果が得られることが当業者には理解される。

20

【0132】

実施例1 正常な甲状腺試料及び甲状腺新生物に由来するmiRNAのマイクロアレイ解析

同じ組織型から回収した癌試料と正常な試料において、高い頻度で発現の違いを示す発癌の現象に、miRNAが関連している可能性がある。加えて、正常な試料と癌試料において発現の違いを示すmiRNAは、良性病変と癌病変の診断に、及び異なる型の悪性病変の診断に使用することができる。本発明者らは、甲状腺癌の診断、良性病変と癌病変を識別するため、及び様々な甲状腺の悪性腫瘍の型を区別するために有用なマーカーとなり得るmiRNAを同定するために、様々な甲状腺組織試料におけるmiRNAの発現を評価した。

30

【0133】

miRNAアレイの発現解析：

miRNA発現のプロファイリングを、ヒトmiRNAマイクロアレイ(V3)(カタログ番号G4471A-021827;アジレント テクノロジー、サンタクララ、カリフォルニア、米国)を使用し、製造業者が推奨するプロトコルに従って、Asuragen, Inc. (オースティン、テキサス、米国)によって行われた。V3ヒトmiRNAマイクロアレイは、Sanger miRBase v.12(Griffiths-Jonesら、2006)に基づく、866種類のヒトプローブと89種類のヒトウイルスmiRNAプローブを搭載している。mirVana(商標)miRNA単離キット(Ambion;オースティン、テキサス、米国)を使用して、各試料からトータルRNAを単離した。精製したトータルRNAをNanoDrop(登録商標)ND-1000分光光度計(NanoDrop Technologies;ウィルミントン、デラウェア、米国)で定量した。各試料のトータルRNA(200ng)を脱リン酸化し、pCp-Cy3標識分子をRNA分子の3'末端に結合させた。標識したRNAをBio-Spi

40

50

n P - 6 カラム (バイオ ラッドラボラトリーズ ; ハーキュリーズ、カリフォルニア、米国) で精製した。アレイのハイブリダイゼーション、洗浄、染色、画像化、及びシグナル抽出はアジレントの推奨法に従って行った。

【 0 1 3 4 】

miRNA アレイのシグナル処理 :

アジレント miRNA アレイについて行われるシグナル処理は、プローブ特異的なシグナル検出コール、バックグラウンド補正、及びグローバル正規化を含む、多段階工程である。データファイル出力の一環として、アジレント Feature Extraction ソフトウェアにより、各プローブについてバックグラウンドによるシグナルの寄与を評価し、減算した。同様に、検出コールもアジレントの Feature Extraction ソフトウェアに基づくものとした。特定の解析実験に使用したアレイはまとめて、Huber ら (2 0 0 2) によって記載されている VSN 法に従って正規化した。

10

【 0 1 3 5 】

バックグラウンドの推定と補正及びプローブの検出 :

各ハイブリダイゼーションを評価するために 3 種類のデータが提供される。「全遺伝子シグナル (Total Gene Signal)」は、1 遺伝子当たりのプローブ数を掛け合わせた、プローブ全てのシグナルであり、バックグラウンドの影響を考慮した後で算出される。「全遺伝子誤差 (Total Gene Error)」は、1 遺伝子当たりのプローブ数を掛け合わせた、プローブ全ての誤差の平方根である。「全プローブ誤差 (Total Probe Error)」は、プローブの複製の総数を掛け合わせた、複製されたプローブそれぞれについてのおおよその平均である。「検出コール」は、その遺伝子が miRNA マイクロアレイ上に検出されたかを示す、二進数である。実験中、全ての試料にわたって少なくとも 1 回は検出されたプローブを統計分析において考慮した。

20

【 0 1 3 6 】

グローバル正規化 :

本発明者らは、シグナルの感受性及び特異性を最適化する間に、分散安定正規化 (Variance Stabilization Normalization) (VSN) アルゴリズムが正確度と精密度の理想的なバランスをもたらすことを発見した。VSN の利点の一つは、一般的な \log_2 変換を使用することによって、負の値を調節することである。

30

【 0 1 3 7 】

一般的な \log_2 変換 :

正規化後のデータスケールは、一般化された \log_2 データとして報告される。マイクロアレイデータの分布は通常、対数正規である (すなわち、 \log 変換の後には、正規分布のパターンをとる傾向にある)。正規分布データは、t - 検定及び 1 要因の若しくは 2 要因の ANOVA を含む、従来型の統計処理で修正することができる。

【 0 1 3 8 】

統計的仮説検定には、等分散を仮定した 2 標本 t 検定を適用した。この検定は、偽陽性の割合 (false discovery rate) を 0 . 0 5 に設定して、どのプローブの発現が有意に異なったか、又は「意味があるか」を明らかにするために使用した。加えて、発現の差を、標準的な学生 t 検定によって評価し、p 値が 0 . 0 5 以下の場合に統計的に有意であると見なした。

40

【 0 1 3 9 】

31 種類の正常な甲状腺及び様々な甲状腺新生物の新鮮な凍結組織試料を、アステランド (デトロイト、ミシガン、米国) から購入した。試料は、正常な甲状腺組織 (NOR) 5 種類、過形成結節 (NOD) 4 種類、濾胞腺腫 (FA) 5 種類、甲状腺濾胞癌 (FTC) 5 種類、甲状腺乳頭癌 (PTC) 5 種類、甲状腺乳頭癌濾胞亜型 (FVPTC) 4 種類、退形成性甲状腺癌 (ATC) 1 種類、及び甲状腺髄様癌 (MTC) 3 種類に由来するものであった (表 2)。

【 0 1 4 0 】

50

(表2) 甲状腺組織試料に関する組織病理学的データ及び患者情報。正常な甲状腺組織(NOR)、過形成結節(NOD)、濾胞腺腫(FA)、甲状腺濾胞癌(FTC)、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺乳頭癌濾胞亜型(FVPTC)、退形成性甲状腺癌(ATC)、甲状腺髄様癌(MTC)。

| 試料 | 性別 | 摘出時の年齢 | 人種 | 試料型 | 組織学的診断 | TNM分類スコア (Nameら、1900) | AJCC/UICC 病期群 (Greene、2002) | 試料における 腫瘍の割合 (%) |
|----|----|--------|-------|-----|--------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 26 | 女性 | 53 | カフカス系 | 腫瘍 | ATC | T3NXM0 | III | 97 |
| 4 | 女性 | 41 | カフカス系 | 腫瘍 | FA | T3NXM0 | I | 100 |
| 13 | 男性 | 47 | カフカス系 | 腫瘍 | FA | T2NXMX | II | 100 |
| 15 | 女性 | 68 | カフカス系 | 腫瘍 | FA | T3NXM0 | III | 95 |
| 17 | 女性 | 50 | カフカス系 | 腫瘍 | FA | T2N0M0 | II | 100 |
| 22 | 女性 | 52 | カフカス系 | 腫瘍 | FA | T2NXM0 | II | 100 |
| 18 | 男性 | 58 | カフカス系 | 腫瘍 | FTC | T3NXm0 | III | 100 |
| 27 | 女性 | 52 | カフカス系 | 腫瘍 | FTC | T4aNXM0 | IVA | 90 |
| 30 | 女性 | 79 | カフカス系 | 腫瘍 | FTC | T1N1M0 | III | 95 |
| 31 | 女性 | 75 | カフカス系 | 腫瘍 | FTC | T2NXMX | I | 100 |
| 34 | 女性 | 57 | カフカス系 | 腫瘍 | FTC | T1NXMX | I | 95 |
| 16 | 女性 | 32 | カフカス系 | 腫瘍 | FVPTC | T4AN1M0 | I | 95 |
| 25 | 女性 | 59 | カフカス系 | 腫瘍 | FVPTC | TXNXM0 | | 80 |
| 32 | 女性 | 24 | カフカス系 | 腫瘍 | FVPTC | T2NXM0 | I | 90 |
| 33 | 男性 | 41 | スペイン系 | 腫瘍 | FVPTC | T4aN1bMX | I | 70 |
| 19 | 女性 | 48 | カフカス系 | 腫瘍 | MTC | T2N1M0 | | 90 |
| 28 | 女性 | 54 | カフカス系 | 腫瘍 | MTC | T2N0MX | II | 96 |
| 29 | 男性 | 59 | カフカス系 | 腫瘍 | MTC | T1N1MX | III | 85 |
| 6 | 男性 | 54 | カフカス系 | 罹患 | NOD | | | 0 |
| 7 | 男性 | 83 | カフカス系 | 罹患 | NOD | | | 0 |
| 12 | 女性 | 88 | カフカス系 | 罹患 | NOD | | | 0 |
| 21 | 男性 | 45 | カフカス系 | 罹患 | NOD | | | 0 |
| 1 | 女性 | 85 | カフカス系 | 正常 | NOR | | | 0 |
| 3 | 女性 | 71 | カフカス系 | 正常 | NOR | T2NXM0 | II | 0 |
| 5 | 女性 | 52 | カフカス系 | 正常 | NOR | T3N1aM0 | III | 0 |
| 14 | 女性 | 38 | カフカス系 | 正常 | NOR | TXN1bM0 | I | 0 |
| 8 | 女性 | 42 | カフカス系 | 腫瘍 | PTC | T3NXM0 | I | 90 |
| 10 | 女性 | 24 | カフカス系 | 腫瘍 | PTC | T2N0M0 | II | 90 |
| 11 | 女性 | 41 | カフカス系 | 腫瘍 | PTC | TXNXM0 | | 95 |
| 23 | 男性 | 24 | カフカス系 | 腫瘍 | PTC | T3N1MX | I | 100 |
| 24 | 男性 | 29 | カフカス系 | 腫瘍 | PTC | T3N1bM0 | I | 90 |

【0141】

マイクロアレイ解析で決定した各群におけるmiRNAの平均発現レベルを表3に示す。

【0142】

(表3) 甲状腺各組織試料群におけるmiRNA発現に関する正規化したアレイデータ。Avg、試料のセットにおける平均発現レベル；SD、標準偏差；%、バックグラウンドよりも高い発現レベルを示した試料のパーセンテージ。

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|---------------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|-------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-let-7a | 1.43 | 100 | 1.46 | 0.55 | 100 | 1.46 | 0.33 | 100 | 1.48 | 0.44 | 100 | 1.48 | 0.11 | 100 | 1.46 | 0.44 | 100 | 1.52 | 0.22 | 100 | 1.49 | 0.33 | 100 |
| hsa-let-7a* | 1.66 | 100 | 1.43 | 0.3 | 100 | 1.55 | 0.5 | 100 | 1.33 | 0.25 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 1.2 | 0.2 | 100 | 1.3 | 0.4 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-let-7b | 1.39 | 100 | 1.36 | 0.66 | 100 | 1.32 | 0.6 | 100 | 1.39 | 0.2 | 100 | 1.3 | 0.4 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.4 | 0.2 | 100 | 1.38 | 0.4 | 100 |
| hsa-let-7b* | 2.4 | 100 | 2.1 | 0.2 | 100 | 2.7 | 0.4 | 100 | 2.9 | 0.4 | 100 | 3.1 | 0.3 | 100 | 3.6 | 0.5 | 100 | 3.3 | 0.1 | 100 | 3.6 | 0.4 | 100 |
| hsa-let-7c | 1.07 | 100 | 1.2 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.7 | 100 | 2.5 | 0.3 | 100 | 2.8 | 0.4 | 100 | 2.7 | 0.1 | 100 | 3.0 | 0.2 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 |
| hsa-let-7c* | 0.1 | 100 | 0.59 | 0.1 | 100 | 0.6 | 0.0 | 100 | 0.9 | 0.0 | 100 | 0.1 | 0.0 | 100 | 1.0 | 0.2 | 100 | 0.6 | 0.3 | 100 | 1.1 | 0.3 | 100 |
| hsa-let-7d | 1.1 | 100 | 1.76 | 0.6 | 100 | 1.75 | 0.5 | 100 | 2.13 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.2 | 100 | 2.0 | 0.4 | 100 |
| hsa-let-7d* | 1.3 | 100 | 2.2 | 0.1 | 100 | 2.9 | 0.6 | 100 | 3.5 | 0.5 | 100 | 0.6 | 0.8 | 100 | 3.5 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-let-7e | 1.22 | 100 | 1.46 | 0.6 | 100 | 1.67 | 0.7 | 100 | 2.15 | 0.5 | 100 | 1.8 | 0.2 | 100 | 1.3 | 0.4 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 | 2.2 | 0.2 | 100 |
| hsa-let-7e* | 2.4 | 100 | 2.5 | 0.8 | 100 | 2.4 | 0.8 | 100 | 2.7 | 0.5 | 100 | 3.1 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.5 | 100 | 2.2 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-let-7f | 1.36 | 100 | 1.46 | 0.6 | 100 | 1.43 | 0.4 | 100 | 1.52 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.1 | 100 | 1.4 | 0.6 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 | 1.45 | 0.5 | 100 |
| hsa-let-7f-1* | 2.5 | 100 | 2.1 | 0.5 | 100 | 2.8 | 0.4 | 100 | 2.1 | 0.5 | 100 | 1.4 | 0.6 | 100 | 3.8 | 0.5 | 100 | 1.4 | 0.1 | 100 | 1.7 | 0.4 | 100 |
| hsa-let-7g | 1.8 | 100 | 1.75 | 0.5 | 100 | 2.7 | 0.3 | 100 | 3.0 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.4 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 3.4 | 0.2 | 100 | 3.0 | 0.3 | 100 |
| hsa-let-7g* | 2.1 | 100 | 0.55 | 0.1 | 100 | 1.5 | 0.1 | 100 | 0.2 | 0.1 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 | 0.0 | 0.6 | 100 | 0.1 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.6 | 100 |
| hsa-let-7i | 1.2 | 100 | 1.36 | 0.6 | 100 | 1.54 | 0.4 | 100 | 1.64 | 0.4 | 100 | 1.9 | 0.6 | 100 | 1.5 | 0.2 | 100 | 1.4 | 0.3 | 100 | 1.55 | 0.2 | 100 |
| hsa-let-7i* | 0.1 | 100 | 2.8 | 0.0 | 100 | 3.1 | 0.4 | 100 | 3.7 | 0.7 | 100 | 1.9 | 0.3 | 100 | 2.9 | 0.3 | 100 | 3.6 | 0.4 | 100 | 3.8 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-1 | 3.1 | 100 | 5.94 | 0.4 | 100 | 5.93 | 0.3 | 100 | 7.52 | 0.2 | 100 | 5.2 | 0.2 | 100 | 8.7 | 0.4 | 100 | 9.6 | 0.4 | 100 | 5.44 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-100 | 9.2 | 100 | 1.34 | 0.4 | 100 | 0.68 | 0.8 | 100 | 1.16 | 0.6 | 100 | 0.6 | 0.7 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 | 2.1 | 0.4 | 100 | 1.2 | 0.1 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|--------------|-----|---|-----|----|---|-----|----|---|-------|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-100* | 1.3 | 0 | 1.9 | 0 | 2 | 1.3 | 0 | 1 | 1.5 | 0 | 1 | 1.3 | 0 | 1 | 1.2 | 0 | 1 | 1.7 | 0 | 5 | 1.3 | 0 | 2 |
| hsa-miR-101 | 7.5 | 0 | 8.3 | 0 | 8 | 8.3 | 0 | 8 | 8.5 | 0 | 8 | 8.3 | 0 | 8 | 8.9 | 0 | 9 | 9.5 | 0 | 9 | 9.7 | 0 | 0 |
| hsa-miR-101* | 1.4 | 0 | 1.9 | 0 | 4 | 2.2 | 0 | 6 | 2.5 | 0 | 7 | 2.2 | 0 | 2 | 2.4 | 0 | 7 | 2.8 | 0 | 2 | 2.6 | 0 | 8 |
| hsa-miR-103 | 1.1 | 0 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 | 1.1 | 0 | 1 |
| hsa-miR-105 | 0.7 | 0 | 0.8 | 0 | 1 | 0.6 | 0 | 1 | 0.9 | 0 | 2 | 0.5 | 0 | 6 | 1.3 | 0 | 1 | 0.3 | 0 | 1 | 0.1 | 0 | 5 |
| hsa-miR-105* | 0.2 | 0 | 0.7 | 0 | 0 | 0.4 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 8 | 0.0 | 0 | 0 | 0.2 | 0 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 2 |
| hsa-miR-106b | 9.9 | 0 | 9.4 | 0 | 9 | 9.8 | 0 | 9 | 9.3 | 0 | 9 | 9.3 | 0 | 9 | 9.5 | 0 | 9 | 9.7 | 0 | 9 | 9.2 | 0 | 0 |
| hsa-miR-107 | 1.1 | 0 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 | 1.0 | 0 | 1 |
| hsa-miR-10a | 0.4 | 0 | 0.8 | 0 | 6 | 0.7 | 0 | 7 | 0.6 | 0 | 8 | 0.7 | 0 | 7 | 0.6 | 0 | 7 | 0.7 | 0 | 8 | 0.4 | 0 | 6 |
| hsa-miR-10a* | 2.4 | 0 | 1.7 | 0 | 2 | 0.5 | 0 | 0 | 0.8 | 0 | 5 | 3.6 | 0 | 1 | 1.4 | 0 | 1 | 1.6 | 0 | 2 | 1.5 | 0 | 3 |
| hsa-miR-10b | 7.7 | 0 | 8.5 | 0 | 8 | 8.2 | 0 | 8 | 8.6 | 0 | 8 | 8.2 | 0 | 8 | 8.6 | 0 | 9 | 9.1 | 0 | 8 | 8.5 | 0 | 0 |
| hsa-miR-10b* | 1.8 | 0 | 2.0 | 0 | 2 | 2.2 | 0 | 2 | 2.5 | 0 | 5 | 2.1 | 0 | 6 | 3.4 | 0 | 3 | 3.6 | 0 | 3 | 2.3 | 0 | 6 |
| hsa-miR-1180 | 0.4 | 0 | 1.7 | 0 | 2 | 1.9 | 0 | 2 | 1.5 | 0 | 7 | 3.1 | 0 | 6 | 3.5 | 0 | 2 | 2.4 | 0 | 5 | 0.8 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1181 | 4.0 | 0 | 3.2 | 0 | 4 | 4.1 | 0 | 3 | 3.4 | 0 | 7 | 3.2 | 0 | 6 | 4.7 | 0 | 5 | 4.5 | 0 | 4 | 3.4 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1182 | 2.2 | 0 | 0.9 | 0 | 1 | 1.6 | 0 | 2 | 2.1 | 0 | 2 | 2.5 | 0 | 6 | 4.8 | 0 | 9 | 2.8 | 0 | 7 | 0.7 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1183 | 4.0 | 0 | 3.0 | 0 | 3 | 3.7 | 0 | 8 | 3.9 | 0 | 8 | 4.3 | 0 | 6 | 6.2 | 0 | 6 | 4.5 | 0 | 6 | 2.6 | 0 | 4 |
| hsa-miR-1185 | 0.9 | 0 | 0.6 | 0 | 1 | 1.4 | 0 | 0 | 0.4 | 0 | 4 | 3.5 | 0 | 0 | 0.7 | 0 | 3 | 0.9 | 0 | 2 | 1.1 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1201 | 2.5 | 0 | 1.6 | 0 | 2 | 2.0 | 0 | 2 | 1.8 | 0 | 3 | 0.7 | 0 | 5 | 1.1 | 0 | 5 | 1.4 | 0 | 2 | 1.0 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1202 | 1.1 | 0 | 0.9 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0.6 | 0 | 6 | 1.1 | 0 | 1 | 3.8 | 0 | 0 | 1.9 | 0 | 0 | 9.0 | 0 | 0 |
| hsa-miR-1203 | 0.4 | 0 | 0.4 | 0 | 2 | 0.2 | 0 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0.3 | 0 | 5 | 2.4 | 0 | 5 | 0.4 | 0 | 0 | 1.1 | 0 | 5 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-1207-5p | 9.5 | 100 | 8.7 | 0.8 | 100 | 9.4 | 0.9 | 100 | 9.5 | 0.0 | 100 | 9.3 | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.0 | 100 | 9.8 | 0.5 | 100 | 8.2 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-1208 | 0.9 | 100 | 1.2 | 0.8 | 100 | 2.2 | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.9 | 100 | 2.3 | 0.0 | 100 | 3.7 | 0.3 | 100 | 2.8 | 0.4 | 100 | 2.0 | 0.0 | 100 |
| hsa-miR-122 | 0.5 | 100 | 0.6 | 0.3 | 100 | 0.5 | 0.6 | 100 | 0.7 | 0.3 | 100 | 4.1 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 0.7 | 0.6 | 100 | 0.7 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-122* | 0.7 | 100 | 0.3 | 0.0 | 100 | 0.1 | 0.7 | 100 | 0.1 | 0.1 | 100 | 1.5 | 0.3 | 100 | 0.3 | 0.5 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 | 0.0 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.6 | 100 | 5.0 | 0.5 | 100 | 5.4 | 0.8 | 100 | 5.3 | 0.7 | 100 | 5.7 | 0.1 | 100 | 7.6 | 0.7 | 100 | 5.9 | 0.5 | 100 | 4.3 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-1225-3p | 4.3 | 100 | 3.5 | 0.4 | 100 | 3.8 | 0.3 | 100 | 3.7 | 0.4 | 100 | 3.9 | 0.2 | 100 | 4.1 | 0.3 | 100 | 3.4 | 0.2 | 100 | 3.6 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.8 | 100 | 8.6 | 0.6 | 100 | 9.2 | 0.9 | 100 | 9.5 | 0.0 | 100 | 9.9 | 0.5 | 100 | 1.8 | 0.0 | 100 | 9.8 | 0.4 | 100 | 8.3 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-1226* | 3.8 | 100 | 3.5 | 0.5 | 100 | 4.2 | 0.6 | 100 | 3.9 | 0.3 | 100 | 4.0 | 0.9 | 100 | 5.7 | 0.5 | 100 | 4.4 | 0.4 | 100 | 3.8 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-1227 | 1.4 | 100 | 1.8 | 0.1 | 100 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.8 | 100 | 0.1 | 0.4 | 100 | 0.1 | 0.6 | 100 | 0.3 | 0.4 | 100 | 0.0 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-1228 | 5.6 | 100 | 4.6 | 0.7 | 100 | 5.1 | 0.3 | 100 | 5.0 | 0.5 | 100 | 4.7 | 0.2 | 100 | 5.8 | 0.6 | 100 | 4.8 | 0.2 | 100 | 4.8 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-1228* | 1.2 | 100 | 0.7 | 0.3 | 100 | 0.4 | 0.0 | 100 | 0.3 | 0.2 | 100 | 0.5 | 0.0 | 100 | 1.9 | 0.7 | 100 | 0.5 | 0.9 | 100 | 1.4 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-1229 | 1.9 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.4 | 100 | 1.8 | 0.1 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 1.8 | 0.5 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-1234 | 5.0 | 100 | 3.9 | 0.0 | 100 | 4.6 | 0.2 | 100 | 4.5 | 0.5 | 100 | 3.9 | 0.5 | 100 | 4.7 | 0.6 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 4.4 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-1237 | 3.8 | 100 | 2.7 | 0.4 | 100 | 3.0 | 0.3 | 100 | 2.9 | 0.6 | 100 | 2.7 | 0.2 | 100 | 3.3 | 0.3 | 100 | 2.6 | 0.4 | 100 | 2.9 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-1238 | 4.7 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 4.1 | 0.2 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 3.7 | 0.3 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 3.6 | 0.2 | 100 | 4.0 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-124 | 4.2 | 100 | 0.7 | 0.3 | 100 | 0.4 | 0.1 | 100 | 0.1 | 0.4 | 100 | 7.9 | 0.1 | 100 | 1.5 | 0.1 | 100 | 0.6 | 0.5 | 100 | 0.4 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-124* | 1.9 | 100 | 0.7 | 0.0 | 100 | 1.0 | 0.0 | 100 | 1.4 | 0.0 | 100 | 0.2 | 0.7 | 100 | 0.9 | 0.5 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.5 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-1244 | 1.0 | 100 | 0.8 | 0.0 | 100 | 0.9 | 0.6 | 100 | 1.0 | 0.8 | 100 | 0.9 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.9 | 100 | 1.3 | 0.5 | 100 | 0.5 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-1246 | 7.4 | 100 | 7.2 | 0.0 | 100 | 7.7 | 0.0 | 100 | 7.8 | 0.0 | 100 | 7.9 | 0.9 | 100 | 9.6 | 0.2 | 100 | 9.2 | 0.9 | 100 | 6.9 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-1249 | 5.2 | 100 | 4.6 | 0.0 | 100 | 4.5 | 0.5 | 100 | 4.5 | 0.8 | 100 | 4.7 | 0.0 | 100 | 5.9 | 0.7 | 100 | 4.5 | 0.5 | 100 | 3.9 | 0.4 | 100 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|------|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-1250 | 1.2 | 0 | 0.5 | 1.3 | 0 | 0.2 | 0.5 | 0 | 0.2 | 0.8 | 0 | 0.9 | 0.3 | 0 | 1.9 | 0.5 | 2 | 0.1 | 0.9 | 0 | 0.3 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-1251 | 2.3 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.3 | 0.4 | 0 | 0.7 | 0.9 | 0 | 1.5 | 0.4 | 3 | 0.4 | 0.2 | 0 | 1.0 | 0.3 | 5 | 0.1 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-125a-3p | 6.2 | 0 | 5.6 | 0.8 | 0 | 6.1 | 0.7 | 0 | 6.1 | 0.1 | 0 | 6.2 | 0.7 | 0 | 7.3 | 0.4 | 0 | 5.9 | 0.3 | 0 | 5.7 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-125a-5p | 9.3 | 0 | 8.7 | 0.7 | 0 | 8.9 | 0.9 | 0 | 9.0 | 0.3 | 0 | 9.2 | 0.1 | 0 | 8.6 | 0.2 | 0 | 8.8 | 0.2 | 0 | 9.2 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-125b | 10.4 | 0 | 3.2 | 0.0 | 0 | 3.8 | 0.6 | 0 | 4.1 | 0.4 | 0 | 4.0 | 0.7 | 0 | 3.9 | 0.2 | 0 | 4.2 | 0.2 | 0 | 4.4 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-125b-1* | 2.5 | 0 | 0.9 | 0.7 | 2 | 2.1 | 0.1 | 0 | 2.1 | 0.6 | 5 | 2.1 | 0.1 | 7 | 3.1 | 0.3 | 0 | 1.9 | 0.9 | 5 | 0.8 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-125b-2* | 2.7 | 0 | 4.6 | 0.9 | 0 | 4.9 | 0.1 | 0 | 5.3 | 0.3 | 0 | 5.8 | 0.6 | 0 | 5.6 | 0.2 | 0 | 5.6 | 0.2 | 0 | 5.3 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-126 | 10.0 | 0 | 2.7 | 0.7 | 0 | 2.1 | 0.5 | 0 | 2.9 | 0.9 | 0 | 1.7 | 0.3 | 0 | 2.4 | 0.3 | 0 | 2.9 | 0.2 | 0 | 1.9 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-126* | 3.4 | 0 | 6.5 | 0.0 | 0 | 6.2 | 0.4 | 0 | 5.2 | 0.5 | 0 | 5.2 | 0.2 | 0 | 6.2 | 0.8 | 0 | 6.9 | 0.3 | 0 | 5.6 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-1260 | 9.8 | 0 | 8.7 | 0.7 | 0 | 9.6 | 0.5 | 0 | 8.6 | 0.5 | 0 | 8.9 | 0.4 | 0 | 6.5 | 0.9 | 0 | 8.1 | 0.8 | 0 | 8.8 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-1268 | 7.6 | 0 | 7.4 | 0.4 | 0 | 7.8 | 0.5 | 0 | 7.9 | 0.9 | 0 | 7.9 | 0.7 | 0 | 0.2 | 0.3 | 0 | 8.3 | 0.7 | 0 | 6.6 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-127-3p | 5.4 | 0 | 3.4 | 0.0 | 0 | 3.9 | 0.3 | 0 | 4.2 | 0.8 | 0 | 8.9 | 0.4 | 0 | 4.5 | 0.0 | 0 | 5.2 | 0.6 | 0 | 4.1 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-127-5p | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.9 | 0 | 1.2 | 0.6 | 0 | 0.4 | 0.4 | 0 | 0.1 | 0.3 | 0 | 1.3 | 0.3 | 5 | 0.3 | 0.0 | 0 | 0.9 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-1270 | 0.0 | 0 | 1.4 | 0.5 | 0 | 1.2 | 0.2 | 0 | 1.4 | 0.6 | 0 | 0.8 | 0.8 | 0 | 2.5 | 0.5 | 0 | 2.1 | 0.2 | 5 | 1.3 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-1271 | 3.3 | 0 | 3.6 | 0.5 | 0 | 3.6 | 0.2 | 0 | 3.9 | 0.2 | 0 | 4.2 | 0.1 | 0 | 4.3 | 0.4 | 0 | 4.4 | 0.2 | 0 | 4.0 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-1274a | 9.6 | 0 | 7.3 | 0.8 | 0 | 8.2 | 0.7 | 0 | 7.4 | 0.7 | 0 | 7.5 | 0.9 | 0 | 4.7 | 0.0 | 0 | 6.6 | 0.3 | 0 | 7.5 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-1274b | 1.2 | 0 | 0.9 | 0.8 | 0 | 1.8 | 0.7 | 0 | 1.6 | 0.1 | 0 | 1.8 | 0.8 | 0 | 8.5 | 0.9 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-1275 | 6.9 | 0 | 6.9 | 0.9 | 0 | 7.0 | 0.3 | 0 | 7.2 | 0.3 | 0 | 7.7 | 0.3 | 0 | 8.1 | 0.5 | 0 | 7.4 | 0.4 | 0 | 6.5 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-1276 | 1.0 | 0 | 0.2 | 0.6 | 0 | 0.4 | 0.8 | 0 | 0.4 | 0.8 | 0 | 0.2 | 0.3 | 0 | 2.0 | 0.6 | 5 | 0.1 | 0.6 | 0 | 0.2 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-128 | 6.8 | 0 | 6.5 | 0.6 | 0 | 6.8 | 0.2 | 0 | 6.6 | 0.4 | 0 | 8.3 | 0.9 | 0 | 7.1 | 0.5 | 0 | 7.5 | 0.4 | 0 | 6.7 | 0.3 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-1280 | 7.7 | 100 | 6.9 | 1.4 | 100 | 7.2 | 1.7 | 100 | 6.4 | 1.5 | 100 | 6.9 | 1.2 | 100 | 7.6 | 1.9 | 100 | 7.0 | 1.3 | 100 | 6.7 | 1.0 | 100 |
| hsa-miR-1281 | 4.2 | 100 | 3.5 | 1.8 | 100 | 3.6 | 2.0 | 100 | 3.8 | 1.5 | 100 | 3.4 | 1.0 | 100 | 3.9 | 1.3 | 100 | 3.3 | 1.4 | 100 | 3.5 | 1.3 | 100 |
| hsa-miR-1285 | 2.3 | 100 | 1.9 | 1.0 | 100 | 2.2 | 1.5 | 100 | 1.7 | 1.7 | 100 | 2.3 | 1.3 | 100 | 3.4 | 1.6 | 100 | 2.5 | 1.4 | 100 | 1.7 | 1.4 | 100 |
| hsa-miR-1287 | 1.7 | 100 | 2.1 | 1.9 | 100 | 2.8 | 1.8 | 100 | 1.9 | 1.9 | 100 | 1.9 | 1.3 | 100 | 1.7 | 1.9 | 100 | 2.3 | 1.8 | 100 | 1.7 | 1.8 | 100 |
| hsa-miR-1288 | 5.9 | 100 | 5.4 | 1.5 | 100 | 5.6 | 1.4 | 100 | 5.6 | 1.3 | 100 | 5.1 | 1.3 | 100 | 5.3 | 1.4 | 100 | 5.4 | 1.2 | 100 | 6.3 | 1.7 | 100 |
| hsa-miR-129* | 2.8 | 100 | 2.7 | 1.3 | 100 | 2.7 | 1.9 | 100 | 2.4 | 1.4 | 100 | 5.4 | 1.7 | 100 | 2.1 | 1.4 | 100 | 2.2 | 1.1 | 100 | 2.0 | 1.2 | 100 |
| hsa-miR-129-3p | 4.1 | 100 | 3.8 | 1.8 | 100 | 3.1 | 1.4 | 100 | 2.7 | 1.5 | 100 | 9.2 | 1.5 | 100 | 3.7 | 1.7 | 100 | 4.0 | 1.1 | 100 | 3.3 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-129-5p | 1.8 | 100 | 0.7 | 1.3 | 100 | 0.7 | 1.4 | 100 | 0.8 | 1.0 | 100 | 5.9 | 1.7 | 100 | 2.5 | 1.8 | 100 | 1.5 | 1.6 | 100 | 0.1 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-1290 | 4.9 | 100 | 4.0 | 1.2 | 100 | 4.9 | 1.8 | 100 | 4.2 | 1.7 | 100 | 4.7 | 1.1 | 100 | 5.5 | 1.0 | 100 | 5.9 | 1.6 | 100 | 4.7 | 1.4 | 100 |
| hsa-miR-1291 | 0.6 | 100 | 0.8 | 1.1 | 100 | 1.1 | 1.4 | 100 | 0.9 | 1.9 | 100 | 1.3 | 1.3 | 100 | 3.0 | 1.7 | 100 | 1.6 | 1.7 | 100 | 0.2 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-1295 | 2.0 | 100 | 1.9 | 1.7 | 100 | 3.0 | 1.8 | 100 | 1.6 | 1.9 | 100 | 2.4 | 1.2 | 100 | 2.6 | 1.1 | 100 | 2.4 | 1.2 | 100 | 2.8 | 1.1 | 100 |
| hsa-miR-1296 | 0.8 | 100 | 0.7 | 1.7 | 100 | 0.3 | 1.5 | 100 | 0.2 | 1.3 | 100 | 0.1 | 1.3 | 100 | 0.3 | 1.4 | 100 | 0.5 | 1.6 | 100 | 0.6 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-1299 | 1.7 | 100 | 2.3 | 1.3 | 100 | 2.7 | 1.5 | 100 | 3.2 | 1.2 | 100 | 3.6 | 1.7 | 100 | 4.4 | 1.4 | 100 | 3.4 | 1.6 | 100 | 2.4 | 1.9 | 100 |
| hsa-miR-1300 | 5.5 | 100 | 3.7 | 1.1 | 100 | 4.3 | 1.8 | 100 | 4.6 | 1.2 | 100 | 4.1 | 1.0 | 100 | 7.8 | 1.8 | 100 | 5.7 | 1.4 | 100 | 3.5 | 1.8 | 100 |
| hsa-miR-1301 | 0.9 | 100 | 0.8 | 1.4 | 100 | 0.8 | 1.8 | 100 | 0.5 | 1.8 | 100 | 3.5 | 1.6 | 100 | 1.6 | 1.3 | 100 | 1.0 | 1.4 | 100 | 0.7 | 1.4 | 100 |
| hsa-miR-1303 | 1.1 | 100 | 0.3 | 1.5 | 100 | 0.3 | 1.6 | 100 | 0.3 | 1.0 | 100 | 0.3 | 1.5 | 100 | 1.7 | 1.6 | 100 | 0.2 | 1.6 | 100 | 0.7 | 1.3 | 100 |
| hsa-miR-1305 | 7.7 | 100 | 7.2 | 1.7 | 100 | 7.5 | 1.3 | 100 | 7.4 | 1.4 | 100 | 7.0 | 1.3 | 100 | 7.1 | 1.5 | 100 | 7.2 | 1.2 | 100 | 8.3 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-1306 | 1.5 | 100 | 1.2 | 1.8 | 100 | 1.7 | 1.6 | 100 | 1.7 | 1.1 | 100 | 1.4 | 1.7 | 100 | 3.0 | 1.3 | 100 | 1.7 | 1.4 | 100 | 0.9 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-1307 | 1.6 | 100 | 1.8 | 1.1 | 100 | 2.1 | 1.5 | 100 | 1.8 | 1.5 | 100 | 2.6 | 1.6 | 100 | 3.4 | 1.4 | 100 | 2.5 | 1.4 | 100 | 1.7 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-1308 | 9.7 | 100 | 8.4 | 1.7 | 100 | 8.0 | 1.6 | 100 | 8.3 | 1.0 | 100 | 9.4 | 1.2 | 100 | 9.0 | 1.9 | 100 | 9.0 | 1.7 | 100 | 7.4 | 1.8 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|------|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|-------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-130a | 10.2 | 100 | 10.3 | 0.9 | 100 | 10.4 | 1.2 | 100 | 10.3 | 1.2 | 100 | 9.8 | 1.4 | 100 | 10.5 | 1.4 | 100 | 10.6 | 1.3 | 100 | 10.5 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-130b | 7.8 | 100 | 6.6 | 1.1 | 100 | 7.3 | 1.4 | 100 | 6.6 | 1.0 | 100 | 7.4 | 1.6 | 100 | 7.1 | 1.4 | 100 | 7.6 | 1.4 | 100 | 6.5 | 1.2 | 100 |
| hsa-miR-130b* | -0.1 | | 1.1 | 1.1 | | 0.6 | 1.1 | | 0.2 | 0.5 | | 0.3 | 0.5 | | 0.2 | 0.6 | | 0.7 | 0.3 | 50 | 0.1 | 0.9 | |
| hsa-miR-132 | 7.2 | 100 | 5.7 | 0.8 | 100 | 6.1 | 1.4 | 100 | 6.3 | 1.2 | 100 | 9.2 | 1.0 | 100 | 6.3 | 1.3 | 100 | 6.0 | 1.1 | 100 | 6.6 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-132* | 3.5 | 100 | 3.1 | 0.8 | 100 | 3.5 | 1.4 | 100 | 3.3 | 1.4 | 100 | 5.6 | 1.1 | 100 | 2.7 | 1.6 | 100 | 3.3 | 1.5 | 100 | 3.4 | 1.0 | 100 |
| hsa-miR-1321 | 1.3 | | 0.5 | 0.6 | | 1.2 | 1.5 | | 1.3 | 1.7 | | 1.6 | 1.2 | 100 | 3.7 | 1.8 | 100 | 2.1 | 1.0 | 50 | 0.2 | 1.4 | |
| hsa-miR-1323 | 1.6 | | 2.0 | 0.3 | | 1.9 | 1.6 | | 1.7 | 1.5 | | 1.8 | 1.7 | | 2.7 | 1.3 | 100 | 1.8 | 1.4 | 25 | 1.2 | 1.4 | 100 |
| hsa-miR-133a | 2.7 | | 3.5 | 0.6 | 100 | 3.3 | 1.7 | 100 | 5.8 | 1.5 | 100 | 2.8 | 1.6 | 100 | 6.1 | 1.0 | 100 | 6.4 | 1.4 | 100 | 3.3 | 1.1 | 100 |
| hsa-miR-133b | 3.7 | 100 | 6.2 | 1.1 | 100 | 5.8 | 1.3 | 100 | 8.2 | 1.7 | 100 | 5.2 | 1.3 | 100 | 9.4 | 1.0 | 100 | 9.6 | 1.4 | 100 | 5.7 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-134 | 5.8 | 100 | 5.1 | 0.9 | 100 | 5.8 | 1.9 | 100 | 5.0 | 1.0 | 100 | 5.8 | 1.1 | 100 | 8.0 | 1.9 | 100 | 6.1 | 1.5 | 100 | 4.6 | 1.6 | 100 |
| hsa-miR-135a | 1.2 | | 8.0 | 1.2 | 100 | 9.0 | 1.3 | 100 | 8.3 | 1.4 | 100 | 7.8 | 1.7 | 100 | 8.1 | 1.0 | 100 | 8.8 | 1.5 | 100 | 8.5 | 1.8 | 100 |
| hsa-miR-135a* | 4.7 | 100 | 3.7 | 1.5 | 100 | 4.7 | 1.9 | 100 | 4.8 | 1.5 | 100 | 4.2 | 1.3 | 100 | 5.6 | 1.8 | 100 | 5.1 | 1.4 | 100 | 3.6 | 1.3 | 100 |
| hsa-miR-135b | 2.2 | | 9.6 | 1.2 | 100 | 0.7 | 1.0 | 100 | 0.3 | 1.9 | 100 | 9.7 | 1.7 | 100 | 9.0 | 1.6 | 100 | 0.4 | 1.0 | 100 | 0.7 | 1.7 | 100 |
| hsa-miR-136 | 3.3 | 100 | 2.3 | 1.5 | 100 | 2.8 | 1.0 | 100 | 2.5 | 1.4 | 100 | 6.6 | 1.5 | 100 | 2.8 | 1.7 | 100 | 3.6 | 1.5 | 100 | 2.7 | 1.7 | 100 |
| hsa-miR-136* | 1.8 | | 0.9 | 1.1 | | 1.9 | 1.2 | | 1.4 | 1.4 | | 6.4 | 1.5 | 100 | 2.2 | 1.8 | 100 | 3.1 | 1.5 | 100 | 1.7 | 1.2 | 100 |
| hsa-miR-137 | 0.9 | | 0.1 | 1.6 | | 0.4 | 1.8 | | 0.5 | 1.4 | | 5.0 | 1.1 | 100 | 0.5 | 1.6 | 100 | 1.0 | 1.8 | | 1.7 | 1.9 | 100 |
| hsa-miR-138 | 0.1 | | 5.4 | 1.3 | 100 | 4.8 | 1.2 | 100 | 4.9 | 1.8 | 100 | 3.4 | 1.2 | 100 | 6.6 | 1.7 | 100 | 6.6 | 1.5 | 100 | 4.6 | 1.1 | 100 |
| hsa-miR-138-1* | -1.9 | | -1.0 | 1.8 | | -1.3 | 1.2 | | -1.5 | 1.6 | | -0.5 | 1.7 | | 1.3 | 1.5 | | -0.1 | 1.2 | 25 | -1.5 | 1.6 | |
| hsa-miR-138-2* | 1.0 | | 2.2 | 1.7 | 100 | 2.5 | 1.6 | 100 | 1.3 | 1.1 | 100 | 2.2 | 1.4 | 100 | 2.4 | 1.3 | 100 | 2.4 | 1.3 | 100 | 2.6 | 1.9 | 100 |
| hsa-miR-139-3p | 4.0 | 100 | 4.4 | 1.4 | 100 | 4.1 | 1.7 | 100 | 4.9 | 1.3 | 100 | 4.6 | 1.5 | 100 | 5.0 | 1.4 | 100 | 5.0 | 1.3 | 100 | 4.9 | 1.4 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-139-5p | 2.8 | 100 | 6.3 | 0.7 | 100 | 5.3 | 1.1 | 100 | 5.6 | 1.7 | 100 | 5.2 | 1.9 | 100 | 6.9 | 1.3 | 100 | 6.8 | 1.3 | 100 | 5.5 | 1.5 | 100 |
| hsa-miR-140-3p | 8.6 | 100 | 8.4 | 0.5 | 100 | 8.2 | 0.6 | 100 | 8.4 | 0.4 | 100 | 8.1 | 0.1 | 100 | 8.7 | 0.2 | 100 | 8.7 | 0.1 | 100 | 8.1 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-140-5p | 9.0 | 100 | 8.6 | 0.6 | 100 | 8.3 | 0.5 | 100 | 8.5 | 0.5 | 100 | 8.3 | 0.3 | 100 | 8.4 | 0.3 | 100 | 8.6 | 0.1 | 100 | 8.5 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-141 | 2.5 | 100 | 1.1 | 0.8 | 100 | 1.9 | 0.0 | 100 | 1.4 | 0.7 | 100 | 1.7 | 0.5 | 100 | 1.7 | 0.6 | 100 | 1.2 | 0.4 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-141* | 1.7 | 100 | 3.4 | 0.9 | 100 | 4.2 | 0.5 | 100 | 3.6 | 0.5 | 100 | 3.9 | 0.4 | 100 | 2.7 | 0.6 | 100 | 3.6 | 0.4 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-142-3p | 1.0 | 100 | 8.3 | 0.9 | 100 | 9.7 | 0.3 | 100 | 9.3 | 0.2 | 100 | 7.8 | 0.1 | 100 | 7.2 | 0.1 | 100 | 8.9 | 0.1 | 100 | 0.4 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-142-5p | 6.6 | 100 | 4.8 | 0.7 | 100 | 5.9 | 0.6 | 100 | 6.1 | 0.3 | 100 | 4.2 | 0.2 | 100 | 4.2 | 0.0 | 100 | 5.7 | 0.1 | 100 | 6.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-143 | 5.3 | 100 | 8.1 | 0.6 | 100 | 7.8 | 0.8 | 100 | 7.6 | 0.8 | 100 | 8.1 | 0.5 | 100 | 8.3 | 0.4 | 100 | 8.4 | 0.4 | 100 | 7.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-143* | 1.4 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 | 4.6 | 0.6 | 100 | 4.5 | 0.0 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-144 | 4.4 | 100 | 6.2 | 0.5 | 100 | 7.1 | 0.0 | 100 | 6.9 | 0.5 | 100 | 6.2 | 0.8 | 100 | 7.2 | 0.3 | 100 | 8.2 | 0.2 | 100 | 5.5 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-144* | 3.0 | 100 | 4.2 | 0.2 | 100 | 5.3 | 0.1 | 100 | 5.2 | 0.1 | 100 | 5.1 | 0.4 | 100 | 5.7 | 0.0 | 100 | 6.6 | 0.3 | 100 | 4.1 | 0.9 | 100 |
| hsa-miR-145 | 6.8 | 100 | 6.6 | 0.5 | 100 | 9.8 | 0.9 | 100 | 9.8 | 0.8 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 | 0.7 | 0.2 | 100 | 1.4 | 0.1 | 100 | 9.4 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-145* | 2.4 | 100 | 5.6 | 0.7 | 100 | 5.1 | 0.8 | 100 | 4.8 | 0.1 | 100 | 5.5 | 0.5 | 100 | 5.4 | 0.4 | 100 | 6.2 | 0.4 | 100 | 4.6 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-1469 | 0.8 | 100 | 0.7 | 0.6 | 100 | 1.9 | 0.9 | 100 | 1.3 | 0.7 | 100 | 1.4 | 0.1 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 | 2.7 | 0.7 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-146a | 8.7 | 100 | 7.8 | 0.8 | 100 | 8.1 | 0.7 | 100 | 8.6 | 0.0 | 100 | 7.4 | 0.3 | 100 | 7.0 | 0.2 | 100 | 7.9 | 0.8 | 100 | 8.7 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-146b-3p | 2.1 | 100 | 0.5 | 0.4 | 100 | 1.1 | 0.6 | 100 | 2.5 | 0.3 | 100 | 7.1 | 1.2 | 100 | 1.4 | 0.0 | 100 | 0.9 | 0.2 | 100 | 3.7 | 1.1 | 100 |
| hsa-miR-146b-5p | 9.0 | 100 | 8.5 | 0.0 | 100 | 7.9 | 0.6 | 100 | 3.2 | 0.1 | 100 | 7.2 | 0.2 | 100 | 7.6 | 0.8 | 100 | 7.5 | 0.5 | 100 | 4.9 | 0.9 | 100 |
| hsa-miR-1471 | 3.2 | 100 | 2.6 | 0.3 | 100 | 3.0 | 0.0 | 100 | 3.8 | 0.9 | 100 | 3.6 | 0.7 | 100 | 5.5 | 0.4 | 100 | 4.5 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-148a | 1.0 | 100 | 0.6 | 0.4 | 100 | 1.8 | 0.7 | 100 | 0.0 | 0.3 | 100 | 0.7 | 0.4 | 100 | 0.5 | 0.2 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 0.1 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-148a* | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.2 | 100 | 2.3 | 0.7 | 100 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.8 | 100 | 0.4 | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.4 | 100 | 0.2 | 0.9 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-148b | 6.7 | 100 | 8.2 | 1.3 | 100 | 8.8 | 1.9 | 100 | 7.9 | 1.9 | 100 | 9.6 | 1.6 | 100 | 8.3 | 1.6 | 100 | 9.0 | 1.4 | 100 | 7.8 | 1.7 | 100 |
| hsa-miR-148b* | 1.1 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.3 | 0.6 | 100 | 1.2 | 0.7 | 100 | 1.6 | 0.2 | 100 | 1.1 | 0.5 | 100 | 1.4 | 0.1 | 100 | 1.2 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-149 | 5.3 | 100 | 4.3 | 1.0 | 100 | 4.7 | 1.8 | 100 | 4.2 | 1.0 | 100 | 4.8 | 0.9 | 100 | 3.8 | 0.4 | 100 | 4.0 | 0.2 | 100 | 3.9 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-149* | 1.7 | 100 | 0.8 | 0.6 | 100 | 1.5 | 1.1 | 100 | 1.6 | 1.5 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 4.7 | 0.6 | 100 | 2.8 | 0.6 | 100 | 0.3 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-150 | 9.6 | 100 | 8.9 | 1.7 | 100 | 8.9 | 1.4 | 100 | 9.5 | 1.0 | 100 | 7.9 | 1.9 | 100 | 8.3 | 1.3 | 100 | 9.6 | 1.4 | 100 | 0.3 | 2.2 | 100 |
| hsa-miR-150* | 5.1 | 100 | 4.6 | 0.6 | 100 | 5.0 | 0.0 | 100 | 5.8 | 0.8 | 100 | 4.9 | 0.6 | 100 | 7.5 | 0.7 | 100 | 5.6 | 0.6 | 100 | 3.9 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-151-3p | 6.5 | 100 | 7.6 | 1.6 | 100 | 7.1 | 1.6 | 100 | 7.5 | 1.0 | 100 | 7.3 | 0.7 | 100 | 7.5 | 0.3 | 100 | 7.6 | 0.2 | 100 | 7.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-151-5p | 9.2 | 100 | 0.6 | 0.6 | 100 | 0.2 | 0.8 | 100 | 0.9 | 0.6 | 100 | 1.0 | 0.2 | 100 | 0.5 | 0.3 | 100 | 1.1 | 0.2 | 100 | 0.9 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-152 | 6.7 | 100 | 7.2 | 1.1 | 100 | 7.8 | 1.8 | 100 | 6.4 | 1.2 | 100 | 6.5 | 0.6 | 100 | 7.8 | 0.5 | 100 | 7.9 | 0.2 | 100 | 6.2 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-153 | 3.9 | 100 | 0.6 | 0.6 | 100 | 0.8 | 1.5 | 100 | 1.5 | 0.9 | 100 | 8.1 | 1.1 | 100 | 1.4 | 0.8 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 1.6 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-1539 | 2.8 | 100 | 2.7 | 0.7 | 100 | 2.1 | 1.4 | 100 | 2.2 | 0.3 | 100 | 1.8 | 0.2 | 100 | 2.9 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.4 | 100 | 2.1 | 1.1 | 100 |
| hsa-miR-154 | 3.4 | 100 | 2.9 | 0.9 | 100 | 2.5 | 0.0 | 100 | 2.5 | 0.4 | 100 | 6.9 | 0.2 | 100 | 2.7 | 0.6 | 100 | 3.9 | 0.4 | 100 | 2.3 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-154* | 2.4 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.3 | 0.6 | 100 | 1.5 | 0.4 | 100 | 4.8 | 0.6 | 100 | 1.8 | 0.8 | 100 | 2.5 | 0.9 | 100 | 1.6 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-155 | 1.0 | 100 | 6.8 | 0.5 | 100 | 7.2 | 1.5 | 100 | 7.5 | 0.7 | 100 | 6.3 | 0.2 | 100 | 5.9 | 0.2 | 100 | 6.6 | 0.2 | 100 | 8.1 | 0.9 | 100 |
| hsa-miR-155* | 1.9 | 100 | 0.7 | 0.3 | 100 | 0.4 | 0.0 | 100 | 0.5 | 0.3 | 100 | 0.3 | 0.2 | 100 | 0.1 | 0.1 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 | 0.6 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-15a | 1.1 | 100 | 1.0 | 0.6 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.7 | 0.6 | 100 | 1.6 | 0.0 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.2 | 100 | 2.0 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-15a* | 1.4 | 100 | 1.8 | 0.6 | 100 | 1.9 | 0.5 | 100 | 2.1 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.7 | 100 | 0.9 | 0.3 | 100 | 1.2 | 0.1 | 100 | 2.2 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-15b | 1.2 | 100 | 1.8 | 0.8 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 | 1.7 | 0.5 | 100 | 1.2 | 0.6 | 100 | 1.4 | 0.2 | 100 | 2.0 | 0.3 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-15b* | 1.5 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 1.7 | 0.5 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.2 | 0.3 | 100 | 1.2 | 0.2 | 100 | 1.5 | 0.2 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-16 | 2.6 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 3.1 | 1.2 | 100 | 3.3 | 0.3 | 100 | 3.1 | 0.5 | 100 | 2.2 | 0.2 | 100 | 3.1 | 0.1 | 100 | 3.5 | 0.2 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|---|-----|----|---|-----|----|---|-------|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-16-2* | 2.5 | 0 | 2.8 | .5 | 8 | 3.1 | .4 | 0 | 2.9 | .4 | 0 | 2.8 | .3 | 0 | 2.8 | .4 | 0 | 3.5 | .1 | 0 | 3.0 | .6 | 0 |
| hsa-miR-17 | 8.4 | 0 | 8.6 | .6 | 0 | 9.5 | .4 | 0 | 9.3 | .2 | 0 | 8.6 | .7 | 0 | 9.3 | .2 | 0 | 9.4 | .2 | 0 | 9.5 | .1 | 0 |
| hsa-miR-17* | 3.6 | 0 | 4.5 | .7 | 0 | 5.6 | .4 | 0 | 5.0 | .4 | 0 | 4.9 | .3 | 0 | 5.1 | .5 | 0 | 5.4 | .4 | 0 | 5.4 | .3 | 0 |
| hsa-miR-181a | 8.8 | 0 | 0.6 | .6 | 0 | 0.5 | .7 | 0 | 1.2 | .8 | 0 | 0.7 | .9 | 0 | 0.1 | .5 | 0 | 0.1 | .5 | 0 | 1.3 | .3 | 0 |
| hsa-miR-181a* | 3.2 | 0 | 4.3 | .3 | 0 | 4.8 | .7 | 0 | 4.2 | .7 | 0 | 4.7 | .8 | 0 | 3.4 | .3 | 0 | 3.5 | .5 | 0 | 4.4 | .2 | 0 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.0 | 0 | 4.8 | .8 | 0 | 4.3 | .7 | 0 | 5.9 | .1 | 0 | 3.3 | .7 | 0 | 3.9 | .5 | 0 | 4.5 | .6 | 0 | 6.2 | .7 | 0 |
| hsa-miR-181b | 7.0 | 0 | 8.5 | .5 | 0 | 8.3 | .9 | 0 | 9.5 | .8 | 0 | 8.3 | .8 | 0 | 8.2 | .4 | 0 | 8.1 | .6 | 0 | 9.6 | .5 | 0 |
| hsa-miR-181c | 6.3 | 0 | 6.6 | .6 | 0 | 6.4 | .7 | 0 | 7.5 | .4 | 0 | 8.4 | .3 | 0 | 7.1 | .6 | 0 | 7.4 | .4 | 0 | 7.6 | .3 | 0 |
| hsa-miR-181c* | 3.8 | 0 | 3.9 | .6 | 0 | 3.4 | .8 | 0 | 4.5 | .5 | 0 | 5.3 | .2 | 0 | 4.4 | .4 | 0 | 3.9 | .5 | 0 | 4.6 | .4 | 0 |
| hsa-miR-181d | 5.3 | 0 | 5.7 | .6 | 0 | 5.4 | .7 | 0 | 6.6 | .6 | 0 | 6.9 | .1 | 0 | 5.9 | .5 | 0 | 5.8 | .4 | 0 | 6.7 | .3 | 0 |
| hsa-miR-182 | 1.3 | 0 | 3.8 | .1 | 0 | 4.5 | .4 | 0 | 3.0 | .6 | 5 | 5.9 | .3 | 0 | 1.8 | .8 | 5 | 2.3 | .6 | 0 | 2.6 | .1 | 0 |
| hsa-miR-182* | 0.4 | 0 | 1.5 | .5 | 0 | 1.7 | .7 | 0 | 0.6 | .0 | 5 | 2.0 | .2 | 0 | 0.3 | .5 | 0 | 0.2 | .2 | 0 | 0.4 | .9 | 0 |
| hsa-miR-1825 | 4.2 | 0 | 3.5 | .4 | 8 | 3.1 | .6 | 0 | 3.7 | .5 | 0 | 3.4 | .2 | 0 | 3.4 | .3 | 0 | 3.2 | .2 | 0 | 3.4 | .3 | 0 |
| hsa-miR-1826 | 4.4 | 0 | 5.4 | .4 | 0 | 5.7 | .4 | 0 | 5.7 | .7 | 0 | 5.5 | .1 | 0 | 6.3 | .4 | 0 | 5.9 | .3 | 0 | 5.3 | .7 | 0 |
| hsa-miR-1827 | 1.6 | 0 | 1.3 | .0 | 0 | 1.8 | .3 | 0 | 2.1 | .6 | 5 | 1.3 | .6 | 0 | 1.7 | .7 | 5 | 2.2 | .7 | 5 | 1.9 | .8 | 0 |
| hsa-miR-183 | 6.0 | 0 | 7.6 | .2 | 0 | 7.7 | .2 | 0 | 6.8 | .4 | 0 | 5.7 | .7 | 0 | 6.1 | .4 | 0 | 6.1 | .5 | 0 | 6.3 | .2 | 0 |
| hsa-miR-183* | 0.5 | 0 | 1.6 | .1 | 2 | 2.1 | .2 | 0 | 1.4 | .2 | 0 | 4.4 | .4 | 0 | 1.4 | .7 | 5 | 0.4 | .4 | 0 | 0.0 | .0 | 0 |
| hsa-miR-184 | 2.0 | 0 | 0.8 | .6 | 0 | 1.7 | .2 | 0 | 2.1 | .6 | 5 | 2.1 | .7 | 0 | 2.8 | .4 | 5 | 1.7 | .4 | 0 | 1.3 | .5 | 0 |
| hsa-miR-185 | 7.8 | 0 | 8.1 | .0 | 0 | 8.3 | .4 | 0 | 8.2 | .3 | 0 | 8.1 | .3 | 0 | 8.4 | .4 | 0 | 8.7 | .3 | 0 | 8.2 | .3 | 0 |
| hsa-miR-186 | 5.6 | 0 | 6.1 | .9 | 0 | 6.7 | .7 | 0 | 6.3 | .5 | 0 | 6.5 | .4 | 0 | 6.9 | .5 | 0 | 7.2 | .3 | 0 | 6.3 | .4 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-187* | 2.6 | 0 | 0.8 | 1.4 | 0 | 1.6 | 1.2 | 0 | 1.8 | 1.7 | 0 | 2.0 | 1.6 | 7 | 4.7 | 0 | 0 | 2.8 | 1.4 | 0 | 0.8 | 1.9 | 0 |
| hsa-miR-188-3p | 0.6 | 0 | 0.2 | 1.2 | 0 | 0.3 | 1.1 | 0 | 0.2 | 1.4 | 0 | 0.4 | 1.4 | 0 | 0.3 | 1.5 | 0 | 0.4 | 1.2 | 0 | 0.4 | 1.6 | 0 |
| hsa-miR-188-5p | 5.7 | 1 | 4.7 | 1.3 | 0 | 5.4 | 1.9 | 0 | 5.5 | 1.8 | 0 | 5.6 | 1.9 | 0 | 7.5 | 1.6 | 0 | 5.8 | 1.4 | 0 | 4.7 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-18a | 4.6 | 1 | 4.3 | 1.0 | 8 | 5.2 | 1.4 | 0 | 4.5 | 1.5 | 0 | 4.6 | 1.5 | 0 | 4.5 | 1.4 | 0 | 4.9 | 1.3 | 0 | 4.9 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-18b | 3.6 | 1 | 3.1 | 1.0 | 8 | 3.8 | 1.4 | 0 | 3.5 | 1.5 | 0 | 3.5 | 1.5 | 0 | 3.5 | 1.5 | 0 | 3.7 | 1.2 | 0 | 3.5 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-18b* | 2.4 | 0 | 2.1 | 1.5 | 0 | 1.9 | 1.2 | 0 | 2.1 | 1.2 | 0 | 1.5 | 1.3 | 0 | 1.9 | 1.4 | 0 | 1.7 | 1.3 | 5 | 1.9 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-190 | 2.0 | 0 | 1.5 | 1.2 | 0 | 2.4 | 1.5 | 0 | 1.7 | 1.2 | 0 | 1.5 | 1.3 | 0 | 1.8 | 1.3 | 0 | 2.2 | 1.2 | 5 | 1.6 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-1909* | 0.1 | 0 | 0.4 | 2.0 | 0 | 0.6 | 2.2 | 0 | 0.2 | 1.4 | 0 | 0.6 | 1.6 | 0 | 2.6 | 1.8 | 5 | 0.6 | 1.3 | 0 | 1.2 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-191 | 0.9 | 0 | 0.7 | 1.7 | 0 | 1.3 | 1.7 | 0 | 1.2 | 1.6 | 5 | 1.3 | 1.2 | 3 | 0.7 | 1.7 | 0 | 1.5 | 1.4 | 5 | 1.7 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-191* | 4.6 | 1 | 3.5 | 1.9 | 0 | 4.0 | 2.2 | 0 | 3.9 | 1.4 | 0 | 3.5 | 1.3 | 0 | 3.9 | 1.4 | 0 | 3.4 | 1.3 | 0 | 3.9 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-1910 | 1.5 | 0 | 0.2 | 1.1 | 0 | 1.7 | 2.2 | 0 | 1.0 | 1.7 | 0 | 1.4 | 1.4 | 0 | 0.7 | 1.6 | 0 | 0.9 | 1.5 | 0 | 1.9 | 2.2 | 0 |
| hsa-miR-1914 | 1.9 | 0 | 0.3 | 1.0 | 0 | 1.6 | 1.6 | 0 | 1.2 | 1.7 | 0 | 1.2 | 1.3 | 0 | 1.6 | 1.3 | 0 | 1.4 | 1.2 | 0 | 1.5 | 1.7 | 0 |
| hsa-miR-1914* | 8.0 | 1 | 7.2 | 1.7 | 0 | 7.5 | 1.3 | 0 | 7.7 | 1.3 | 0 | 7.3 | 1.4 | 0 | 7.8 | 1.4 | 0 | 7.4 | 1.1 | 0 | 8.2 | 1.7 | 0 |
| hsa-miR-1915 | 7.9 | 1 | 7.4 | 1.6 | 0 | 8.1 | 1.6 | 0 | 8.0 | 1.5 | 0 | 7.9 | 1.0 | 0 | 8.1 | 1.5 | 0 | 8.5 | 1.5 | 0 | 7.1 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-1915* | 0.4 | 0 | 0.8 | 1.1 | 0 | 0.1 | 1.9 | 0 | 0.9 | 1.8 | 0 | 0.2 | 1.4 | 0 | 2.3 | 1.5 | 5 | 0.7 | 1.4 | 0 | 1.4 | 1.8 | 0 |
| hsa-miR-192 | 6.8 | 1 | 7.0 | 1.2 | 0 | 7.5 | 1.0 | 0 | 7.3 | 1.1 | 0 | 7.7 | 1.7 | 0 | 7.4 | 1.4 | 0 | 7.9 | 1.2 | 0 | 7.6 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-192* | 0.6 | 0 | 1.4 | 1.2 | 0 | 1.7 | 1.9 | 0 | 1.8 | 1.3 | 0 | 2.0 | 1.4 | 3 | 1.7 | 1.2 | 0 | 2.2 | 1.3 | 0 | 1.9 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-193a-3p | 7.9 | 1 | 7.3 | 1.0 | 0 | 7.1 | 1.5 | 0 | 7.3 | 1.7 | 0 | 6.5 | 1.1 | 0 | 7.3 | 1.3 | 0 | 7.9 | 1.2 | 0 | 7.4 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-193a-5p | 5.4 | 1 | 5.7 | 1.8 | 0 | 4.9 | 1.5 | 0 | 5.4 | 1.0 | 0 | 4.8 | 1.4 | 0 | 6.1 | 1.5 | 0 | 6.0 | 1.2 | 0 | 5.1 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-193b | 7.3 | 1 | 6.5 | 1.0 | 0 | 7.1 | 1.5 | 0 | 6.8 | 1.6 | 0 | 8.0 | 1.5 | 0 | 7.6 | 1.0 | 0 | 8.3 | 1.8 | 0 | 7.0 | 1.8 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-193b* | 2.8 | 100 | 3.2 | 1.1 | 60 | 3.5 | 0.4 | 100 | 3.4 | 0.5 | 100 | 3.7 | 0.7 | 100 | 4.7 | 0.6 | 100 | 4.4 | 0.4 | 100 | 3.1 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-194 | 5.2 | 100 | 5.7 | 1.2 | 100 | 6.3 | 0.9 | 100 | 6.0 | 0.4 | 100 | 6.5 | 0.8 | 100 | 6.3 | 0.4 | 100 | 6.7 | 0.2 | 100 | 6.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-194* | 0.5 | 100 | 0.4 | 0.2 | 100 | 0.6 | 0.0 | 100 | 0.3 | 0.1 | 100 | 0.2 | 0.3 | 100 | 1.5 | 0.6 | 100 | 0.5 | 0.2 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-195 | 1.1 | 100 | 1.0 | 0.8 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 | 1.0 | 0.6 | 100 | 1.0 | 0.7 | 100 | 1.1 | 0.3 | 100 | 1.1 | 0.3 | 100 | 1.0 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-195* | 1.3 | 100 | 1.6 | 0.4 | 100 | 1.9 | 0.1 | 100 | 1.3 | 0.5 | 100 | 1.3 | 0.2 | 100 | 2.0 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 | 0.2 | 0.9 | 100 |
| hsa-miR-196a | 3.6 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 3.3 | 0.8 | 100 | 2.7 | 0.5 | 100 | 1.8 | 0.4 | 100 | 2.2 | 0.6 | 100 | 2.0 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-196b | 1.5 | 100 | 2.6 | 0.4 | 100 | 2.6 | 0.5 | 100 | 2.5 | 0.6 | 100 | 2.2 | 0.2 | 100 | 1.9 | 0.4 | 100 | 1.9 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-197 | 6.1 | 100 | 5.4 | 0.4 | 100 | 5.7 | 0.3 | 100 | 5.1 | 0.1 | 100 | 5.8 | 0.6 | 100 | 5.8 | 0.2 | 100 | 5.7 | 0.2 | 100 | 5.6 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-198 | 2.8 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.6 | 0.4 | 100 | 2.4 | 0.3 | 100 | 2.1 | 0.2 | 100 | 4.9 | 0.6 | 100 | 3.0 | 0.6 | 100 | 0.8 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-199a-3p | 1.3 | 100 | 0.8 | 0.8 | 100 | 0.4 | 0.3 | 100 | 0.8 | 0.4 | 100 | 0.2 | 0.2 | 100 | 0.6 | 0.2 | 100 | 0.0 | 0.2 | 100 | 0.0 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-199a-5p | 8.8 | 100 | 8.8 | 0.8 | 100 | 9.0 | 0.3 | 100 | 9.0 | 0.3 | 100 | 9.7 | 0.2 | 100 | 9.6 | 0.0 | 100 | 0.4 | 0.3 | 100 | 9.3 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-199b-5p | 8.0 | 100 | 5.9 | 0.7 | 100 | 7.2 | 0.9 | 100 | 7.0 | 0.6 | 100 | 7.9 | 0.9 | 100 | 9.3 | 0.2 | 100 | 9.7 | 0.2 | 100 | 7.8 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-19a | 7.1 | 100 | 7.5 | 0.9 | 100 | 8.6 | 0.4 | 100 | 8.2 | 0.5 | 100 | 7.5 | 0.2 | 100 | 7.9 | 0.5 | 100 | 8.3 | 0.1 | 100 | 8.5 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-19b | 9.9 | 100 | 0.2 | 0.7 | 100 | 1.2 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.5 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 | 0.7 | 0.3 | 100 | 0.8 | 0.2 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-19b-1* | 1.3 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 3.0 | 0.4 | 100 | 2.8 | 0.3 | 100 | 2.1 | 0.1 | 100 | 2.0 | 0.4 | 100 | 2.5 | 0.5 | 100 | 2.9 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-200a | 1.4 | 100 | 5.6 | 1.0 | 100 | 7.1 | 0.0 | 100 | 0.2 | 0.6 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 9.3 | 0.0 | 100 | 9.9 | 0.9 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-200a* | 0.5 | 100 | 2.1 | 0.8 | 100 | 2.2 | 0.3 | 100 | 5.4 | 0.6 | 100 | 5.7 | 0.3 | 100 | 4.3 | 0.3 | 100 | 4.6 | 0.2 | 100 | 5.3 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-200b | 2.9 | 100 | 7.2 | 0.2 | 100 | 8.3 | 0.8 | 100 | 1.8 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.2 | 100 | 0.2 | 1.0 | 100 | 1.2 | 0.0 | 100 | 1.8 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-200b* | 0.5 | 100 | 2.5 | 0.2 | 100 | 2.6 | 0.4 | 100 | 5.8 | 0.5 | 100 | 6.0 | 0.1 | 100 | 4.9 | 0.3 | 100 | 5.2 | 0.3 | 100 | 5.6 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-200c | 3.0 | 100 | 1.4 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.1 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.0 | 100 | 1.4 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 | 1.9 | 0.2 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|---------------|------|---|-----|-----|----|-----|-----|---|-------|-----|----|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|----|-----|-----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-200c* | -0.8 | 0 | 2.4 | 0.9 | 80 | 2.6 | 0.4 | 0 | 2.1 | 0.5 | 75 | 2.6 | 0.3 | 0 | 1.5 | 0 | 0 | 1.9 | 0.8 | 75 | 2.1 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-202 | 4.7 | 0 | 4.4 | 0.7 | 0 | 4.9 | 0.8 | 0 | 4.9 | 0.8 | 0 | 5.1 | 0.7 | 0 | 7.1 | 0.6 | 0 | 5.1 | 0.8 | 0 | 4.3 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-203 | 3.9 | 0 | 5.6 | 0.9 | 0 | 6.9 | 0.5 | 0 | 5.4 | 0.8 | 0 | 3.5 | 0 | 7 | 6.1 | 0.8 | 0 | 5.9 | 0.6 | 0 | 6.6 | 0.1 | 0 |
| hsa-miR-204 | 8.7 | 0 | 7.4 | 0.7 | 0 | 7.3 | 0.6 | 0 | 5.4 | 0.1 | 0 | 6.3 | 0 | 0 | 8.2 | 0.5 | 0 | 8.7 | 0 | 0 | 5.3 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-205 | -1.9 | 0 | 4.8 | 0.4 | 0 | 3.2 | 0.2 | 0 | 4.9 | 0.6 | 0 | 3.9 | 0.7 | 0 | 4.5 | 0.4 | 0 | 5.1 | 0.1 | 0 | 5.2 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-206 | -1.4 | 0 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0.3 | 0.6 | 0 | 2.4 | 0 | 5 | 0.8 | 0 | 0 | 5.3 | 0.2 | 0 | 3.9 | 0.7 | 0 | 0.1 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-208b | 0.6 | 0 | 0.3 | 0.9 | 0 | 0.6 | 0.4 | 0 | 0.9 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0 | 1.5 | 0.1 | 2 | 1.7 | 0.4 | 2 | 0.7 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-20a | 9.7 | 0 | 9.6 | 0.9 | 0 | 9.4 | 0.9 | 0 | 9.7 | 0.2 | 0 | 9.8 | 0.8 | 0 | 9.5 | 0.2 | 0 | 9.7 | 0.3 | 0 | 9.0 | 0.1 | 0 |
| hsa-miR-20a* | 2.5 | 0 | 3.6 | 0.6 | 0 | 4.7 | 0.2 | 0 | 4.2 | 0.5 | 0 | 4.1 | 0.2 | 0 | 4.3 | 0.5 | 0 | 5.0 | 0.4 | 0 | 4.6 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-20b | 7.4 | 0 | 7.2 | 0.8 | 0 | 8.2 | 0.4 | 0 | 7.7 | 0.4 | 0 | 7.0 | 0.7 | 0 | 7.8 | 0.4 | 0 | 8.2 | 0.3 | 0 | 8.0 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-21 | 1.6 | 0 | 1.3 | 0.9 | 0 | 1.5 | 0.6 | 0 | 1.9 | 0.6 | 0 | 1.8 | 0.0 | 0 | 1.3 | 0.3 | 0 | 1.5 | 0.5 | 0 | 1.8 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-21* | 7.1 | 0 | 5.3 | 0.6 | 0 | 5.9 | 0.7 | 0 | 6.7 | 0.3 | 0 | 5.9 | 0.7 | 0 | 4.2 | 0.0 | 0 | 5.6 | 0.0 | 0 | 6.8 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-210 | 8.7 | 0 | 4.6 | 0.0 | 0 | 5.5 | 0.7 | 0 | 5.3 | 0.4 | 0 | 8.7 | 0.9 | 0 | 6.4 | 0.2 | 0 | 6.3 | 0.4 | 0 | 5.8 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-211 | 1.3 | 0 | 1.6 | 0.2 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0 | 1.4 | 0.4 | 0 | 0.3 | 0 | 0 | 0.3 | 0.5 | 0 | 0.9 | 0.6 | 0 | 0.4 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-212 | 5.4 | 0 | 4.6 | 0.5 | 0 | 4.8 | 0.5 | 0 | 4.6 | 0.4 | 0 | 5.9 | 0.8 | 0 | 5.0 | 0.5 | 0 | 4.4 | 0.2 | 0 | 4.9 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-214 | 8.3 | 0 | 7.5 | 0.8 | 0 | 7.8 | 0.3 | 0 | 8.5 | 0.5 | 0 | 8.9 | 0.3 | 0 | 9.4 | 0.4 | 0 | 9.6 | 0.2 | 0 | 8.2 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-214* | 3.2 | 0 | 2.9 | 0.8 | 0 | 3.1 | 0.4 | 0 | 3.3 | 0.3 | 0 | 3.8 | 0.2 | 0 | 4.0 | 0.6 | 0 | 4.5 | 0.2 | 0 | 3.5 | 0.9 | 0 |
| hsa-miR-215 | 4.6 | 0 | 5.1 | 0.3 | 0 | 5.8 | 0.0 | 0 | 5.3 | 0.3 | 0 | 5.9 | 0.6 | 0 | 5.5 | 0.5 | 0 | 6.2 | 0.3 | 0 | 5.7 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-216a | -0.8 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 | 0.5 | 0.3 | 0 | 0.4 | 0.6 | 0 | 1.9 | 0.8 | 7 | 0.4 | 0.1 | 0 | 0.2 | 0.4 | 0 | 0.7 | 0.1 | 0 |
| hsa-miR-216b | -2.1 | 0 | 1.7 | 0.7 | 0 | 1.9 | 0.4 | 0 | 1.0 | 0.9 | 0 | 0.4 | 0.3 | 0 | 1.4 | 0.4 | 0 | 1.6 | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.6 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-218 | 5.0 | 1.0 | 7.2 | 1.0 | 0.0 | 7.8 | 0.6 | 0.0 | 7.8 | 0.8 | 0.0 | 8.3 | 0.4 | 0.0 | 8.2 | 0.3 | 0.0 | 8.9 | 0.3 | 0.0 | 7.9 | 0.7 | 0.0 |
| hsa-miR-219-5p | 2.1 | 0.0 | 3.3 | 1.0 | 6.0 | 3.4 | 0.6 | 0.0 | 3.4 | 0.6 | 7.5 | 3.7 | 0.6 | 0.0 | 3.8 | 0.5 | 3.8 | 3.8 | 0.3 | 0.0 | 3.4 | 0.5 | 8.0 |
| hsa-miR-22 | 1.2 | 1.0 | 1.4 | 0.7 | 1.0 | 1.7 | 0.8 | 1.0 | 1.2 | 0.2 | 1.0 | 1.4 | 0.4 | 1.0 | 1.3 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.2 | 1.0 | 1.1 | 0.1 | 1.0 |
| hsa-miR-22* | 4.8 | 0.0 | 5.3 | 0.0 | 5.0 | 8.8 | 0.0 | 4.3 | 0.5 | 0.0 | 4.5 | 0.3 | 0.0 | 4.9 | 0.8 | 0.0 | 5.6 | 0.7 | 0.0 | 4.9 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-221 | 6.9 | 0.0 | 8.9 | 0.0 | 9.0 | 9.1 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 9.7 | 0.8 | 0.0 | 6.9 | 0.4 | 0.0 | 6.8 | 0.3 | 0.0 | 0.6 | 0.7 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-221* | 4.8 | 0.0 | 6.6 | 0.9 | 6.0 | 6.9 | 0.0 | 8.9 | 0.9 | 0.0 | 6.9 | 0.3 | 0.0 | 5.1 | 0.2 | 0.0 | 5.4 | 0.4 | 0.0 | 8.7 | 0.9 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-222 | 6.0 | 0.0 | 7.5 | 0.3 | 7.0 | 6.7 | 0.0 | 9.7 | 0.8 | 0.0 | 8.1 | 0.7 | 0.0 | 6.6 | 0.8 | 0.0 | 5.9 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.6 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-222* | 2.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.7 | 0.0 | 0.9 | 0.4 | 0.0 | 0.4 | 0.8 | 0.0 | 0.8 | 0.3 | 0.0 | 1.1 | 0.3 | 0.0 | 0.5 | 0.7 | 0.0 | 4.0 |
| hsa-miR-223 | 1.1 | 0.0 | 0.9 | 0.3 | 0.0 | 0.6 | 0.9 | 0.0 | 0.7 | 0.3 | 0.0 | 0.9 | 0.2 | 0.0 | 0.9 | 0.7 | 0.0 | 0.9 | 0.9 | 0.0 | 0.3 | 0.7 | 0.0 |
| hsa-miR-223* | 2.1 | 0.0 | 0.7 | 0.5 | 0.0 | 0.6 | 0.0 | 1.4 | 0.0 | 0.5 | 0.8 | 0.4 | 0.0 | 0.8 | 0.3 | 0.0 | 1.4 | 0.7 | 0.0 | 1.3 | 0.4 | 0.0 | 2.0 |
| hsa-miR-224 | 2.5 | 0.0 | 5.3 | 0.9 | 4.0 | 4.7 | 0.0 | 5.2 | 0.8 | 0.0 | 6.6 | 0.5 | 0.0 | 5.7 | 0.2 | 0.0 | 6.0 | 0.1 | 0.0 | 5.7 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-23a | 1.3 | 0.0 | 1.2 | 0.5 | 2.0 | 0.6 | 0.0 | 2.5 | 0.4 | 0.0 | 3.0 | 0.1 | 0.0 | 2.7 | 0.3 | 0.0 | 3.1 | 0.2 | 0.0 | 2.6 | 0.4 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-23a* | 3.1 | 0.0 | 2.7 | 0.9 | 3.0 | 3.5 | 0.3 | 3.6 | 0.4 | 0.0 | 3.2 | 0.7 | 0.0 | 4.5 | 0.5 | 0.0 | 3.5 | 0.3 | 0.0 | 3.5 | 0.6 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-23b | 1.2 | 0.0 | 1.2 | 0.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0 | 2.6 | 0.6 | 0.0 | 3.4 | 0.4 | 0.0 | 3.1 | 0.0 | 1.0 | 2.6 | 0.2 | 0.0 | 2.3 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-23b* | 3.5 | 0.0 | 3.6 | 0.8 | 2.0 | 2.9 | 0.0 | 4.3 | 0.2 | 0.0 | 4.6 | 0.3 | 0.0 | 3.4 | 0.3 | 0.0 | 4.0 | 0.2 | 0.0 | 4.0 | 0.6 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-24 | 1.5 | 0.0 | 1.2 | 0.4 | 2.0 | 0.4 | 0.0 | 2.6 | 0.6 | 0.0 | 3.0 | 0.2 | 0.0 | 2.2 | 0.2 | 0.0 | 2.5 | 0.2 | 0.0 | 2.6 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-24-1* | 5.6 | 0.0 | 5.8 | 0.8 | 4.0 | 8.8 | 0.0 | 5.7 | 0.4 | 0.0 | 6.6 | 0.2 | 0.0 | 4.9 | 0.1 | 0.0 | 5.4 | 0.1 | 0.0 | 5.7 | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| hsa-miR-25 | 9.4 | 0.0 | 9.4 | 0.7 | 9.0 | 7.2 | 0.0 | 9.9 | 0.9 | 0.0 | 10.1 | 0.1 | 0.0 | 9.1 | 0.8 | 0.0 | 10.3 | 0.3 | 0.0 | 9.9 | 0.2 | 0.0 | 1.0 |
| hsa-miR-26a | 0.4 | 0.0 | 1.7 | 0.0 | 1.0 | 0.8 | 0.4 | 0.0 | 2.3 | 0.4 | 0.0 | 2.2 | 0.4 | 0.0 | 2.5 | 0.3 | 0.0 | 2.8 | 0.2 | 0.0 | 2.2 | 0.3 | 0.0 |
| hsa-miR-26a-1* | 0.6 | 0.0 | 1.4 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.2 | 1.3 | 0.2 | 0.0 | 1.3 | 0.2 | 0.0 | 1.7 | 0.1 | 0.0 | 1.4 | 0.2 | 0.0 | 1.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|--------------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|----------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-26b | 1 0. 5 | 1 0 0 | 1 1. 3 | 0 . 5 | 1 0 0 | 1 1. 7 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 1. 8 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 2. 2 | 0 . 1 | 1 0 0 | 1 2. 4 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1 2. 6 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 2. 0 | 0 . 3 | 1 0 0 |
| hsa-miR-26b* | 1. 0 0 | 1 0 0 | 2. 0 0 | 0 . 4 | 2 0 0 | 1. 7 4 | 0 . 4 | 4 0 0 | 1. 3 5 | 0 . 5 | 2 5 5 | 1. 7 2 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1. 3 4 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1. 7 1 | 0 . 0 | 1. 5 3 | 0 . 3 | 4 0 0 | |
| hsa-miR-27a | 1 3. 0 | 1 0 0 | 1 1. 6 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 2. 6 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 2. 0 | 0 . 4 | 1 0 0 | 1 2. 3 | 0 . 1 | 1 0 0 | 1 1. 7 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 2. 2 | 0 . 2 | 1 0 0 | 1 2. 2 | 0 . 3 | 1 0 0 |
| hsa-miR-27a* | - 1. 5 | - 0 0 | - 0. 8 | 0 . 7 | - 0 0 | - 1. 0 | 0 . 5 | 0 0 0 | - 1. 3 | 0 . 9 | 0 0 0 | - 1. 3 | 0 . 2 | - 0 0 | - 1. 5 | 0 . 6 | - 0 0 | - 0. 9 | 0 . 6 | 0. 0 6 | 0. 0 6 | 1 . 6 | 2 0 0 |
| hsa-miR-27b | 1 1. 7 | 1 0 0 | 1 1. 8 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1 1. 3 | 0 . 9 | 1 0 0 | 1 2. 3 | 0 . 5 | 1 0 0 | 1 2. 9 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 1. 8 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 2. 3 | 0 . 2 | 1 0 0 | 1 2. 1 | 0 . 6 | 1 0 0 |
| hsa-miR-28-3p | 1. 2 | 0 | 0. 9 | 0 . 6 | 0 0 | 0. 7 | 0 . 9 | 0 0 | 1. 0 | 0 . 2 | 0 0 | 1. 0 | 0 . 3 | 2. 3 | 0 1 | 2. 2 | 0 0 | 1. 4 | 0 . 2 | 0. 5 | 0 . 9 | 2 0 | |
| hsa-miR-28-5p | 7. 7 | 0 0 | 7. 2 | 0 . 5 | 0 0 | 7. 4 | 0 . 4 | 0 0 | 7. 3 | 0 . 6 | 0 0 | 7. 9 | 0 . 4 | 0 0 | 7. 6 | 0 . 2 | 0 0 | 8. 0 | 0 . 1 | 7. 4 | 0 . 1 | 0 0 | |
| hsa-miR-296-5p | 3. 7 | 0 0 | 3. 2 | 0 . 3 | 0 0 | 3. 4 | 0 . 4 | 0 0 | 3. 4 | 0 . 5 | 0 0 | 3. 2 | 0 . 2 | 0 0 | 4. 5 | 0 . 7 | 0 0 | 3. 4 | 0 . 2 | 3. 1 | 0 . 2 | 0 0 | |
| hsa-miR-298 | 1. 5 | 0 | 0. 6 | 0 . 2 | 0 0 | 0. 1 | 0 . 9 | 0 0 | 0. 5 | 0 . 9 | 0 0 | 0. 6 | 0 . 1 | 0 0 | 1. 9 | 0 . 4 | 0 0 | 0. 8 | 0 . 8 | 0. 8 | 0 . 7 | 0 0 | |
| hsa-miR-299-3p | 2. 0 | 0 | 0. 3 | 0 . 7 | 0 0 | 1. 2 | 0 . 9 | 0 0 | 1. 0 | 0 . 7 | 0 0 | 3. 1 | 0 . 5 | 0 0 | 1. 7 | 0 . 6 | 0 0 | 1. 6 | 0 . 3 | 1. 0 | 0 . 5 | 0 0 | |
| hsa-miR-299-5p | 3. 1 | 0 0 | 2. 1 | 0 . 4 | 4 0 | 2. 3 | 0 . 3 | 4 0 | 2. 3 | 0 . 5 | 2 5 | 5. 2 | 0 . 5 | 0 0 | 2. 9 | 0 . 5 | 5 0 | 3. 8 | 0 . 4 | 2. 4 | 0 . 9 | 6 0 | |
| hsa-miR-29a | 1 3. 6 | 1 0 0 | 1 3. 3 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 3. 7 | 0 . 2 | 1 0 0 | 1 4. 3 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1 4. 1 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1 3. 7 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 4. 3 | 0 . 0 | 1 4. 3 | 0 . 4 | 1 0 0 | |
| hsa-miR-29a* | 1. 8 | 0 | 2. 0 | 0 . 4 | 4 0 | 2. 2 | 0 . 2 | 0 0 | 2. 1 | 0 . 1 | 7 5 | 2. 1 | 0 . 3 | 0 0 | 1. 7 | 0 . 8 | 7 5 | 2. 1 | 0 . 2 | 2. 4 | 0 . 6 | 8 0 | |
| hsa-miR-29b | 1 1. 6 | 1 0 0 | 1 1. 4 | 0 . 4 | 1 0 0 | 1 2. 3 | 0 . 6 | 1 0 0 | 1 2. 6 | 0 . 2 | 1 0 0 | 1 2. 8 | 0 . 8 | 1 0 0 | 1 1. 6 | 0 . 7 | 1 0 0 | 1 2. 3 | 0 . 0 | 1 2. 6 | 0 . 8 | 1 0 0 | |
| hsa-miR-29b-1* | 5. 0 | 0 0 | 4. 8 | 0 . 5 | 0 0 | 5. 0 | 0 . 4 | 0 0 | 5. 3 | 0 . 4 | 0 0 | 5. 4 | 0 . 5 | 0 0 | 3. 4 | 0 . 3 | 0 0 | 5. 3 | 0 . 7 | 5. 5 | 0 . 4 | 0 0 | |
| hsa-miR-29b-2* | 0. 2 | 0 | 0. 9 | 0 . 7 | 6 0 | 1. 6 | 0 . 7 | 6 0 | 1. 2 | 0 . 3 | 2 5 | 2. 7 | 0 . 9 | 0 0 | 1. 7 | 0 . 5 | 0 0 | 2. 0 | 0 . 3 | 0. 0 | 0 . 4 | 4 0 | |
| hsa-miR-29c | 1 1. 9 | 1 0 0 | 1 2. 8 | 0 . 7 | 1 0 0 | 1 3. 9 | 0 . 9 | 1 0 0 | 1 2. 9 | 0 . 3 | 1 0 0 | 1 3. 5 | 0 . 9 | 1 0 0 | 1 3. 4 | 0 . 0 | 1 0 0 | 1 3. 3 | 0 . 2 | 1 3. 1 | 0 . 4 | 1 0 0 | |
| hsa-miR-29c* | 6. 2 | 0 0 | 7. 4 | 0 . 0 | 7 0 | 7. 5 | 0 . 0 | 6 0 | 6. 9 | 0 . 3 | 0 0 | 8. 3 | 0 . 9 | 0 0 | 7. 5 | 0 . 3 | 0 0 | 7. 9 | 0 . 3 | 7. 0 | 0 . 4 | 0 0 | |
| hsa-miR-300 | - 1. 2 | - 0 0 | - 0. 4 | 0 . 0 | - 0 0 | - 1. 1 | 0 . 0 | 0 0 | 0. 7 | 0 . 8 | 0 0 | 0. 3 | 0 . 3 | 0 0 | 0. 2 | 0 . 5 | 0 0 | 0. 4 | 0 . 8 | 2 5 | 1. 3 | 0 0 | |
| hsa-miR-301a | 5. 9 | 0 0 | 5. 6 | 0 . 1 | 0 0 | 6. 3 | 0 . 6 | 0 0 | 5. 9 | 0 . 6 | 0 0 | 7. 6 | 0 . 3 | 0 0 | 5. 6 | 0 . 5 | 0 0 | 5. 8 | 0 . 2 | 6. 0 | 0 . 5 | 0 0 | |

10

20

30

40

| | ATC | | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|---|---|-----|----|---|-----|----|---|-------|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|
| miRNA | Avg | % | | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-301b | 2.3 | 0 | 1 | 1.6 | 2 | 0 | 2.5 | .9 | 6 | 1.7 | .3 | 7 | 3.1 | .7 | 0 | 1.7 | .3 | 7 | 2.5 | .5 | 0 | 1.6 | .2 | 6 |
| hsa-miR-302c* | 0.8 | 0 | 0 | 0.3 | 5 | 0 | 0.3 | .9 | 0 | 0.8 | .4 | 0 | 0.2 | .3 | 0 | 1.6 | .7 | 5 | 0.1 | .5 | 0 | 0.8 | .6 | 0 |
| hsa-miR-30a | 1.3 | 1 | 1 | 1.2 | 5 | 0 | 2.3 | .1 | 0 | 1.3 | .3 | 0 | 9.8 | .5 | 0 | 2.4 | .0 | 0 | 2.1 | .3 | 0 | 1.4 | .7 | 0 |
| hsa-miR-30a* | 0.3 | 0 | 8 | .5 | 0 | 0 | 9.1 | .0 | 8 | 0.2 | .5 | 0 | 6.6 | .6 | 0 | 8.3 | .0 | 0 | 9.0 | .0 | 0 | 8.3 | .0 | 0 |
| hsa-miR-30b | 9.7 | 1 | 0 | 1.6 | 0 | 5 | 1.5 | .6 | 0 | 1.7 | .7 | 0 | 2.2 | .2 | 0 | 1.7 | .5 | 0 | 2.2 | .3 | 0 | 1.9 | .5 | 0 |
| hsa-miR-30b* | 3.1 | 0 | 4 | .7 | 0 | 1 | 4.5 | .0 | 4 | .4 | .0 | 4 | 4.4 | .4 | 0 | 4.3 | .0 | 4 | 4.5 | .1 | 0 | 4.3 | .4 | 0 |
| hsa-miR-30c | 1.1 | 1 | 1 | 0.8 | 0 | 4 | 1.6 | .0 | 5 | 0.5 | .5 | 0 | 0.2 | .6 | 0 | 1.4 | .0 | 5 | 1.2 | .2 | 0 | 1.4 | .6 | 0 |
| hsa-miR-30c-1* | 2.4 | 0 | 3 | .7 | 0 | 2 | 3.5 | .0 | 8 | 2.3 | .0 | 7 | 2.5 | .5 | 0 | 3.2 | .3 | 0 | 3.4 | .1 | 0 | 2.8 | .2 | 0 |
| hsa-miR-30c-2* | 6.7 | 0 | 5 | .5 | 0 | 9 | 5.9 | .0 | 3 | 5.6 | .0 | 8 | 3.8 | .7 | 0 | 6.3 | .0 | 1 | 6.1 | .3 | 0 | 5.2 | .7 | 0 |
| hsa-miR-30d | 8.9 | 0 | 9 | .7 | 0 | 1 | .6 | .0 | 4 | 0.8 | .0 | 6 | 0.6 | .2 | 0 | 4.2 | .0 | 4 | 0.4 | .2 | 0 | 2.4 | .4 | 0 |
| hsa-miR-30d* | 1.1 | 0 | 2 | .5 | 0 | 0 | 3.4 | .0 | 1 | 3.6 | .5 | 1 | 3.1 | .3 | 0 | 2.2 | .3 | 0 | 2.9 | .2 | 0 | 2.9 | .5 | 0 |
| hsa-miR-30e | 8.4 | 0 | 5 | .9 | 0 | 0 | .5 | .0 | 4 | 9.4 | .0 | 9 | 8.3 | .0 | 6 | 9.6 | .0 | 8 | 9.8 | .3 | 0 | 9.5 | .3 | 0 |
| hsa-miR-30e* | 7.0 | 1 | 7 | .8 | 0 | 0 | .5 | .0 | 1 | 7.5 | .0 | 1 | 6.7 | .5 | 0 | 7.2 | .5 | 0 | 8.0 | .3 | 0 | 7.3 | .5 | 0 |
| hsa-miR-31 | 5.6 | 0 | 4 | .5 | 8 | 7 | .7 | .0 | 1 | 0.1 | .0 | 1 | 3.6 | .7 | 8 | 6.8 | .0 | 7 | 7.6 | .0 | 1 | 0.1 | .6 | 0 |
| hsa-miR-31* | 5.0 | 1 | 3 | .6 | 5 | 4 | .6 | .0 | 8 | .5 | .1 | 0 | 2.4 | .2 | 7 | 5.2 | .6 | 0 | 6.0 | .6 | 0 | 8.6 | .6 | 0 |
| hsa-miR-32 | 2.6 | 0 | 3 | .8 | 0 | 1 | .5 | .0 | 3 | .8 | .0 | 8 | 3.7 | .0 | 6 | 3.9 | .0 | 4 | 4.3 | .0 | 5 | .8 | .0 | 0 |
| hsa-miR-320a | 8.2 | 0 | 7 | .7 | 0 | 4 | .2 | .0 | 8 | .4 | .0 | 0 | 8.9 | .1 | 0 | 9.2 | .3 | 0 | 8.6 | .1 | 0 | 8.3 | .3 | 0 |
| hsa-miR-320b | 9.7 | 0 | 9 | .7 | 0 | 5 | .2 | .0 | 6 | .2 | .0 | 1 | 0.1 | .3 | 0 | 0.2 | .4 | 0 | 0.8 | .1 | 0 | 9.4 | .3 | 0 |
| hsa-miR-320c | 9.8 | 0 | 9 | .7 | 0 | 5 | .1 | .0 | 9 | .5 | .1 | 0 | 0.4 | .0 | 2 | 0.2 | .2 | 0 | 9.9 | .1 | 0 | 9.3 | .4 | 0 |
| hsa-miR-320d | 0.4 | 1 | 0 | .9 | 0 | 0 | .2 | .0 | 0 | .1 | .1 | 0 | 0.5 | .4 | 0 | 0.7 | .3 | 0 | 0.4 | .0 | 0 | 9.9 | .4 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-323-3p | 0.3 | 0 | 0.2 | 1.0 | 0 | 0.2 | 0.7 | 0 | 0.3 | 0.5 | 0 | 6.9 | 1.0 | 0 | 0.4 | 0.8 | 0 | 1.3 | 1.5 | 2 | 0.0 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-324-3p | 8.7 | 0 | 9.1 | 1.7 | 0 | 9.3 | 2.0 | 0 | 9.1 | 1.4 | 0 | 9.1 | 2.0 | 0 | 9.1 | 3.0 | 0 | 9.2 | 2.0 | 0 | 9.3 | 4.0 | 0 |
| hsa-miR-324-5p | 7.2 | 0 | 8.0 | 0.9 | 0 | 8.2 | 0.8 | 0 | 7.9 | 0.3 | 0 | 9.2 | 0.0 | 0 | 7.9 | 0.2 | 0 | 8.0 | 0.2 | 0 | 8.0 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-326 | 2.4 | 0 | 2.3 | 0.5 | 8 | 1.5 | 0.4 | 0 | 1.6 | 0.2 | 5 | 3.1 | 0.1 | 0 | 1.7 | 0.1 | 0 | 1.9 | 0.2 | 0 | 1.7 | 0.3 | 8 |
| hsa-miR-328 | 3.9 | 0 | 4.0 | 0.6 | 0 | 2.9 | 0.8 | 0 | 3.7 | 0.4 | 0 | 3.9 | 0.5 | 0 | 3.6 | 0.3 | 0 | 3.9 | 0.2 | 0 | 3.2 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-329 | 0.6 | 0 | 0.8 | 0.1 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0.3 | 0.3 | 0 | 4.1 | 0.1 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 1.5 | 0.4 | 0 | 0.1 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-330-3p | 5.2 | 0 | 3.7 | 0.4 | 0 | 3.8 | 0.4 | 0 | 3.9 | 0.3 | 0 | 6.3 | 0.5 | 0 | 4.4 | 0.2 | 0 | 4.0 | 0.0 | 0 | 4.0 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-331-3p | 1.0 | 0 | 1.0 | 0.7 | 0 | 1.6 | 0.8 | 0 | 1.2 | 0.4 | 0 | 1.8 | 0.1 | 0 | 1.2 | 0.2 | 0 | 1.5 | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-335 | 5.8 | 0 | 5.9 | 0.2 | 0 | 6.6 | 0.7 | 0 | 5.6 | 0.6 | 0 | 9.1 | 0.6 | 0 | 5.8 | 0.7 | 0 | 6.5 | 0.3 | 0 | 5.8 | 0.9 | 0 |
| hsa-miR-335* | 2.6 | 0 | 2.5 | 0.3 | 2 | 2.5 | 0.6 | 0 | 1.9 | 0.4 | 5 | 3.8 | 0.9 | 0 | 2.0 | 0.3 | 0 | 2.0 | 0.5 | 0 | 2.2 | 0.2 | 4 |
| hsa-miR-337-3p | 1.5 | 0 | 1.9 | 0.9 | 2 | 1.5 | 0.3 | 0 | 1.4 | 0.4 | 0 | 3.2 | 0.4 | 0 | 1.6 | 0.6 | 0 | 2.0 | 0.3 | 5 | 1.4 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-337-5p | 3.3 | 0 | 1.5 | 0.8 | 0 | 2.5 | 0.5 | 0 | 2.0 | 0.5 | 0 | 5.3 | 0.3 | 0 | 2.5 | 0.9 | 5 | 3.3 | 0.4 | 0 | 2.3 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-338-3p | 6.0 | 0 | 6.2 | 0.6 | 0 | 6.7 | 0.9 | 0 | 6.5 | 0.4 | 0 | 9.3 | 0.3 | 0 | 6.9 | 0.8 | 0 | 7.4 | 0.5 | 0 | 7.0 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-338-5p | 1.0 | 0 | 1.9 | 0.6 | 8 | 2.3 | 0.3 | 0 | 2.0 | 0.4 | 0 | 2.1 | 0.4 | 0 | 2.5 | 0.3 | 0 | 2.1 | 0.2 | 0 | 2.9 | 0.9 | 8 |
| hsa-miR-339-3p | 3.6 | 0 | 3.4 | 0.8 | 0 | 3.6 | 0.6 | 0 | 3.4 | 0.6 | 0 | 4.0 | 0.2 | 0 | 3.6 | 0.3 | 0 | 3.7 | 0.2 | 0 | 3.5 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-339-5p | 1.5 | 0 | 1.6 | 0.4 | 0 | 1.9 | 0.3 | 0 | 0.8 | 0.1 | 8 | 0.9 | 0.9 | 0 | 1.5 | 0.1 | 5 | 1.7 | 0.3 | 0 | 1.4 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-33a | 3.2 | 0 | 2.3 | 0.2 | 6 | 3.4 | 0.4 | 0 | 3.0 | 0.5 | 5 | 3.7 | 0.7 | 0 | 2.3 | 0.4 | 5 | 2.9 | 0.1 | 0 | 3.1 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-33b | 0.6 | 0 | 0.8 | 0.9 | 2 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0.4 | 0.5 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0.4 | 0 | 0.3 | 0.4 | 0 | 0.5 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-33b* | 2.9 | 0 | 2.7 | 0.5 | 4 | 2.7 | 0.5 | 0 | 2.8 | 0.4 | 5 | 2.7 | 0.6 | 0 | 4.3 | 0.5 | 0 | 3.0 | 0.3 | 0 | 2.5 | 0.2 | 6 |
| hsa-miR-340 | 5.5 | 0 | 5.2 | 0.1 | 0 | 5.4 | 0.4 | 0 | 5.2 | 0.5 | 0 | 6.2 | 0.6 | 0 | 4.7 | 0.5 | 0 | 5.3 | 0.2 | 0 | 5.4 | 0.6 | 0 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-340* | 4.4 | 100 | 4.2 | 0.9 | 100 | 4.6 | 0.3 | 100 | 3.9 | 0.7 | 100 | 5.2 | 0.5 | 100 | 3.5 | 0.5 | 100 | 4.3 | 0.2 | 100 | 4.2 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-342-3p | 9.7 | 100 | 9.4 | 0.8 | 100 | 9.3 | 0.6 | 100 | 9.4 | 0.5 | 100 | 0.1 | 0.7 | 100 | 9.2 | 0.3 | 100 | 9.4 | 0.4 | 100 | 9.8 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-342-5p | 5.9 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 5.5 | 0.6 | 100 | 5.8 | 0.4 | 100 | 4.9 | 0.2 | 100 | 5.3 | 0.6 | 100 | 5.8 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-345 | 1.6 | 100 | 3.9 | 0.8 | 100 | 4.1 | 0.9 | 100 | 3.1 | 0.7 | 100 | 2.9 | 0.9 | 100 | 4.3 | 0.2 | 100 | 4.5 | 0.6 | 100 | 2.9 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-346 | 1.4 | 100 | 1.4 | 0.6 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 | 1.2 | 0.2 | 100 | 0.1 | 0.2 | 100 | 0.3 | 0.0 | 100 | 1.0 | 0.2 | 100 | 0.5 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-34a | 1.3 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 2.0 | 0.6 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 0.6 | 0.7 | 100 | 0.9 | 0.2 | 100 | 0.9 | 0.1 | 100 | 2.6 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-34a* | 3.8 | 100 | 4.5 | 0.3 | 100 | 4.6 | 0.4 | 100 | 4.8 | 0.3 | 100 | 3.1 | 0.6 | 100 | 3.7 | 0.1 | 100 | 3.7 | 0.2 | 100 | 5.1 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-34b | 4.6 | 100 | 1.6 | 0.1 | 100 | 1.4 | 0.7 | 100 | 1.5 | 0.8 | 100 | 1.2 | 0.6 | 100 | 2.3 | 0.1 | 100 | 1.9 | 0.5 | 100 | 1.3 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-34b* | 8.4 | 100 | 6.8 | 0.5 | 100 | 7.2 | 0.4 | 100 | 7.3 | 0.4 | 100 | 6.0 | 0.8 | 100 | 6.4 | 0.4 | 100 | 6.5 | 0.1 | 100 | 7.6 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-34c-3p | 2.0 | 100 | 1.4 | 0.8 | 100 | 0.7 | 0.6 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 0.2 | 0.6 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 | 0.3 | 0.7 | 100 | 1.4 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-34c-5p | 7.4 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 3.9 | 0.7 | 100 | 3.1 | 0.3 | 100 | 3.4 | 0.6 | 100 | 4.7 | 0.8 | 100 | 3.8 | 0.4 | 100 | 3.4 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-361-3p | 6.3 | 100 | 6.8 | 0.5 | 100 | 6.3 | 0.3 | 100 | 6.5 | 0.5 | 100 | 6.2 | 0.8 | 100 | 6.9 | 0.4 | 100 | 7.1 | 0.3 | 100 | 7.3 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-361-5p | 9.0 | 100 | 8.7 | 0.5 | 100 | 8.5 | 0.4 | 100 | 8.7 | 0.4 | 100 | 9.2 | 0.5 | 100 | 8.7 | 0.2 | 100 | 8.8 | 0.1 | 100 | 8.7 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-362-3p | 6.3 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 6.1 | 0.4 | 100 | 5.2 | 0.4 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 5.8 | 0.5 | 100 | 6.3 | 0.3 | 100 | 5.8 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-362-5p | 6.6 | 100 | 5.6 | 0.0 | 100 | 6.7 | 0.7 | 100 | 5.3 | 0.3 | 100 | 5.9 | 0.5 | 100 | 5.7 | 0.3 | 100 | 5.8 | 0.2 | 100 | 5.6 | 0.0 | 100 |
| hsa-miR-363 | 7.3 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 5.8 | 0.6 | 100 | 5.9 | 0.9 | 100 | 5.5 | 0.9 | 100 | 6.4 | 0.5 | 100 | 6.9 | 0.3 | 100 | 4.7 | 0.9 | 100 |
| hsa-miR-365 | 7.7 | 100 | 8.2 | 0.2 | 100 | 8.8 | 0.5 | 100 | 7.9 | 0.4 | 100 | 9.0 | 0.3 | 100 | 8.7 | 0.6 | 100 | 9.8 | 0.5 | 100 | 8.2 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-369-3p | 0.8 | 100 | 0.1 | 0.1 | 100 | 0.9 | 0.5 | 100 | 0.7 | 0.2 | 100 | 2.9 | 0.7 | 100 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0.4 | 0.4 | 100 | 0.9 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-369-5p | 1.3 | 100 | 1.2 | 0.1 | 100 | 1.6 | 0.7 | 100 | 0.9 | 0.5 | 100 | 5.3 | 0.7 | 100 | 1.5 | 0.6 | 100 | 2.1 | 0.3 | 100 | 1.5 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-370 | 1.8 | 100 | 0.7 | 0.7 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 2.1 | 0.1 | 100 | 4.8 | 0.4 | 100 | 3.5 | 0.5 | 100 | 2.4 | 0.5 | 100 | 1.1 | 0.8 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-371-5p | 4.6 | 100 | 3.8 | 0 | 80 | 4.2 | 0.7 | 100 | 3.8 | 0.8 | 100 | 4.1 | 0.9 | 100 | 6.1 | 0.5 | 100 | 4.5 | 0.5 | 100 | 2.8 | 0.4 | 60 |
| hsa-miR-373* | 2.2 | 100 | 0.9 | 1 | 20 | 1.9 | 0.7 | 100 | 1.5 | 0 | 0 | 1.3 | 0.6 | 70 | 3.2 | 0 | 50 | 1.9 | 0.3 | 50 | 0.2 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-374a | 7.5 | 100 | 8.3 | 0 | 100 | 8.7 | 0.5 | 100 | 8.6 | 0.8 | 100 | 8.7 | 0.4 | 100 | 8.4 | 0.6 | 100 | 9.2 | 0.2 | 100 | 9.1 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-374b | 7.0 | 100 | 7.6 | 0 | 100 | 7.8 | 0.5 | 100 | 8.5 | 0.1 | 100 | 8.5 | 0.1 | 100 | 8.5 | 0.5 | 100 | 8.5 | 0.2 | 100 | 8.4 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-374b* | 1.0 | 100 | 1.5 | 0 | 0 | 1.5 | 0.4 | 100 | 1.8 | 0.5 | 100 | 1.6 | 0.3 | 100 | 1.2 | 0.5 | 100 | 1.8 | 0.2 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-375 | 1.3 | 100 | 2.1 | 2 | 60 | 1.9 | 0.4 | 100 | 6.3 | 0.3 | 100 | 3.9 | 0.4 | 100 | 4.0 | 0.1 | 100 | 4.9 | 0.1 | 100 | 6.7 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-376a | 5.1 | 100 | 3.2 | 1 | 60 | 4.2 | 0.5 | 100 | 4.1 | 0.4 | 100 | 8.5 | 0.7 | 100 | 4.8 | 0.9 | 100 | 5.8 | 0.4 | 100 | 4.2 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-376a* | 1.5 | 100 | 0.8 | 0 | 0 | 1.5 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.2 | 100 | 4.6 | 0.4 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 1.5 | 0.3 | 100 | 1.1 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-376b | 2.4 | 100 | 0.6 | 0 | 0 | 0.9 | 0.2 | 100 | 0.6 | 0.2 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 | 0.8 | 0.7 | 100 | 1.5 | 0.4 | 100 | 1.2 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-376c | 5.9 | 100 | 3.9 | 1 | 60 | 4.6 | 0.4 | 100 | 4.5 | 0.5 | 100 | 9.2 | 0.8 | 100 | 5.4 | 0.9 | 100 | 6.3 | 0.4 | 100 | 4.9 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-377 | 4.0 | 100 | 2.5 | 2 | 60 | 3.5 | 0.4 | 100 | 3.3 | 0.3 | 100 | 7.5 | 0.5 | 100 | 3.5 | 0.8 | 100 | 4.5 | 0.6 | 100 | 3.5 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-377* | 0.9 | 100 | 0.5 | 0 | 0 | 0.3 | 0.4 | 100 | 0.0 | 0.0 | 0 | 2.9 | 0.2 | 100 | 0.2 | 0.4 | 100 | 0.2 | 0.4 | 100 | 0.1 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-378 | 5.2 | 100 | 4.8 | 0 | 100 | 4.6 | 0.5 | 100 | 5.0 | 0.4 | 100 | 4.8 | 0.7 | 100 | 6.2 | 0.5 | 100 | 6.0 | 0.9 | 100 | 4.8 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-378* | 3.7 | 100 | 2.9 | 6 | 20 | 2.5 | 0.2 | 100 | 3.3 | 0.3 | 100 | 3.5 | 0.8 | 100 | 3.9 | 0.7 | 100 | 4.1 | 0.0 | 100 | 2.9 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-379 | 2.8 | 100 | 1.9 | 2 | 60 | 1.5 | 0.7 | 100 | 1.7 | 0.9 | 100 | 6.2 | 0.1 | 100 | 2.7 | 0.9 | 100 | 3.1 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-381 | 3.7 | 100 | 2.0 | 1 | 20 | 2.4 | 0.6 | 100 | 2.8 | 0.7 | 100 | 7.3 | 0.3 | 100 | 4.1 | 0.2 | 100 | 4.3 | 0.5 | 100 | 2.7 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-382 | 2.3 | 100 | 1.2 | 2 | 60 | 1.9 | 0.2 | 100 | 1.8 | 0.4 | 100 | 6.5 | 0.2 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 1.5 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-409-3p | 4.2 | 100 | 2.5 | 2 | 50 | 2.3 | 0.3 | 100 | 2.8 | 0.6 | 100 | 7.2 | 0.3 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 2.3 | 0.6 | 100 | 2.6 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-409-5p | 1.2 | 100 | 0.8 | 0 | 0 | 0.5 | 0.7 | 100 | 0.4 | 0.6 | 100 | 4.9 | 0.1 | 100 | 0.3 | 0.1 | 100 | 0.4 | 0.5 | 100 | 0.4 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-410 | 3.0 | 100 | 1.6 | 0 | 0 | 1.8 | 0.7 | 100 | 1.7 | 0.6 | 100 | 8.2 | 0.1 | 100 | 2.0 | 0.5 | 100 | 2.9 | 0.2 | 100 | 1.9 | 0.0 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|---|-----|-----|---|-----|----|---|-------|----|---|-----|----|---|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-411 | 1.3 | 0 | 0.4 | 1.2 | 0 | 1.2 | .9 | 0 | 1.0 | .9 | 0 | 4.8 | .2 | 0 | 1.3 | .1 | 2.5 | 2.2 | .4 | 7.5 | 0.9 | .7 | 0 |
| hsa-miR-421 | 2.5 | 0 | 2.4 | .3 | 0 | 2.8 | .4 | 0 | 2.2 | .7 | 0 | 3.5 | .5 | 0 | 2.3 | .5 | 5 | 2.7 | .1 | 0 | 2.5 | .5 | 0 |
| hsa-miR-422a | - | 0 | 1.4 | .2 | 0 | 2.0 | .8 | 0 | 1.3 | .2 | 5 | 2.0 | .4 | 7 | 3.6 | .4 | 0 | 2.8 | .3 | 0 | 0.8 | .1 | 0 |
| hsa-miR-423-3p | 2.6 | 0 | 3.4 | .3 | 0 | 3.6 | .2 | 0 | 3.5 | .4 | 0 | 3.6 | .1 | 0 | 3.6 | .1 | 0 | 3.5 | .1 | 0 | 3.4 | .2 | 0 |
| hsa-miR-423-5p | 5.6 | 0 | 6.7 | .0 | 0 | 6.2 | .0 | 0 | 6.9 | .3 | 0 | 6.9 | .1 | 0 | 7.2 | .3 | 0 | 7.1 | .1 | 0 | 6.8 | .2 | 0 |
| hsa-miR-424 | 7.6 | 0 | 9.1 | .3 | 0 | 0.0 | .4 | 0 | 0.8 | .4 | 0 | 8.4 | .2 | 0 | 8.8 | .4 | 0 | 0.0 | .5 | 0 | 0.5 | .7 | 0 |
| hsa-miR-424* | 2.2 | 0 | 2.9 | .1 | 0 | 2.1 | .8 | 0 | 3.8 | .9 | 0 | 3.1 | .9 | 7 | 5.3 | .7 | 0 | 3.8 | .3 | 0 | 3.5 | .0 | 0 |
| hsa-miR-425 | 7.7 | 0 | 7.3 | .9 | 0 | 7.5 | .3 | 0 | 7.5 | .2 | 0 | 7.8 | .1 | 0 | 7.0 | .4 | 0 | 7.4 | .2 | 0 | 7.3 | .0 | 0 |
| hsa-miR-425* | 4.1 | 0 | 3.2 | .6 | 0 | 3.2 | .0 | 0 | 3.4 | .3 | 5 | 3.1 | .2 | 0 | 3.3 | .3 | 0 | 3.1 | .3 | 0 | 3.4 | .3 | 0 |
| hsa-miR-429 | - | 0 | 4.7 | .0 | 0 | 5.9 | .2 | 0 | 9.2 | .8 | 0 | 0.3 | .0 | 3 | 7.6 | .2 | 0 | 8.6 | .1 | 0 | 9.5 | .0 | 0 |
| hsa-miR-431 | 2.3 | 0 | 1.2 | .2 | 0 | 1.2 | .2 | 0 | 1.0 | .8 | 0 | 5.0 | .1 | 0 | 1.5 | .0 | 0 | 1.8 | .5 | 5 | 1.6 | .0 | 0 |
| hsa-miR-431* | 2.5 | 0 | 2.1 | .5 | 0 | 1.6 | .1 | 0 | 1.5 | .4 | 5 | 2.9 | .1 | 0 | 1.9 | .7 | 5 | 1.4 | .2 | 0 | 1.6 | .8 | 0 |
| hsa-miR-432 | 2.8 | 0 | 1.8 | .7 | 0 | 2.1 | .6 | 0 | 2.0 | .6 | 0 | 7.6 | .4 | 0 | 3.6 | .3 | 5 | 3.0 | .7 | 0 | 2.0 | .8 | 0 |
| hsa-miR-433 | - | 0 | 1.7 | .3 | 0 | 1.5 | .6 | 0 | 1.2 | .6 | 0 | 4.1 | .6 | 0 | 0.4 | .9 | 0 | 0.6 | .6 | 0 | 1.2 | .5 | 0 |
| hsa-miR-449a | 4.5 | 0 | 2.3 | .6 | 0 | 3.2 | .2 | 0 | 4.1 | .8 | 0 | 3.8 | .8 | 0 | 3.4 | .3 | 5 | 3.2 | .2 | 0 | 3.4 | .5 | 0 |
| hsa-miR-449b | 1.2 | 0 | 0.3 | .0 | 0 | 1.9 | .9 | 0 | 1.2 | .3 | 0 | 0.6 | .6 | 0 | 1.2 | .4 | 0 | 1.0 | .1 | 0 | 1.3 | .0 | 0 |
| hsa-miR-450a | 2.0 | 0 | 4.8 | .3 | 0 | 5.6 | .6 | 0 | 6.0 | .8 | 0 | 3.8 | .5 | 0 | 4.7 | .0 | 0 | 5.4 | .4 | 0 | 5.7 | .0 | 0 |
| hsa-miR-450b-5p | 0.9 | 0 | 1.3 | .4 | 0 | 1.3 | .5 | 0 | 1.6 | .8 | 5 | 0.7 | .0 | 0 | 0.5 | .3 | 0 | 0.8 | .5 | 0 | 1.2 | .4 | 0 |
| hsa-miR-451 | 1.2 | 0 | 1.4 | .0 | 0 | 4.1 | .0 | 0 | 4.9 | .0 | 0 | 3.4 | .0 | 9 | 4.9 | .6 | 0 | 5.2 | .0 | 0 | 2.9 | .8 | 0 |
| hsa-miR-452 | 1.6 | 0 | 4.8 | .0 | 0 | 3.8 | .0 | 0 | 4.3 | .5 | 0 | 5.1 | .3 | 0 | 4.6 | .4 | 0 | 5.0 | .3 | 0 | 4.5 | .4 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-------|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-454 | 5.5 | 100 | 5.9 | 0 | 100 | 6.3 | 0 | 100 | 5.8 | 0 | 100 | 6.7 | 0 | 100 | 6.5 | 0 | 100 | 6.5 | 0 | 100 | 6.1 | 0 | 100 |
| hsa-miR-454* | 1.2 | 0 | 1.7 | 0 | 100 | 1.5 | 0 | 100 | 1.1 | 0 | 100 | 1.4 | 0 | 100 | 1.5 | 0 | 100 | 1.1 | 0 | 100 | 1.2 | 0 | 100 |
| hsa-miR-455-3p | 5.7 | 0 | 5.9 | 0 | 100 | 6.7 | 0 | 100 | 6.1 | 0 | 100 | 5.4 | 0 | 100 | 6.4 | 0 | 100 | 6.9 | 0 | 100 | 6.4 | 0 | 100 |
| hsa-miR-455-5p | 2.3 | 0 | 3.1 | 0 | 100 | 4.0 | 0 | 100 | 3.6 | 0 | 100 | 2.7 | 0 | 100 | 4.2 | 0 | 100 | 4.7 | 0 | 100 | 3.8 | 0 | 100 |
| hsa-miR-483-3p | 2.6 | 0 | 2.0 | 0 | 100 | 0.8 | 0 | 100 | 1.7 | 0 | 100 | 1.3 | 0 | 100 | 1.4 | 0 | 100 | 1.3 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 |
| hsa-miR-483-5p | 6.2 | 0 | 5.8 | 0 | 100 | 5.7 | 0 | 100 | 6.2 | 0 | 100 | 6.4 | 0 | 100 | 8.5 | 0 | 100 | 6.9 | 0 | 100 | 4.5 | 0 | 100 |
| hsa-miR-484 | 5.0 | 0 | 4.7 | 0 | 100 | 5.1 | 0 | 100 | 4.3 | 0 | 100 | 5.4 | 0 | 100 | 4.5 | 0 | 100 | 4.9 | 0 | 100 | 4.6 | 0 | 100 |
| hsa-miR-485-3p | 1.1 | 0 | 0.9 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 | 4.3 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 |
| hsa-miR-485-5p | 0.5 | 0 | 0.3 | 0 | 100 | 0.6 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 | 4.0 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 | 0.5 | 0 | 100 |
| hsa-miR-486-3p | 1.8 | 0 | 0.8 | 0 | 100 | 0.6 | 0 | 100 | 1.2 | 0 | 100 | 3.4 | 0 | 100 | 2.0 | 0 | 100 | 0.6 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 |
| hsa-miR-486-5p | 5.4 | 0 | 7.9 | 0 | 100 | 7.2 | 0 | 100 | 7.8 | 0 | 100 | 7.8 | 0 | 100 | 8.6 | 0 | 100 | 8.8 | 0 | 100 | 6.9 | 0 | 100 |
| hsa-miR-487a | 1.1 | 0 | 0.5 | 0 | 100 | 0.5 | 0 | 100 | 0.3 | 0 | 100 | 4.8 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 0.8 | 0 | 100 |
| hsa-miR-487b | 4.9 | 0 | 4.5 | 0 | 100 | 4.7 | 0 | 100 | 4.1 | 0 | 100 | 9.2 | 0 | 100 | 3.6 | 0 | 100 | 4.7 | 0 | 100 | 4.6 | 0 | 100 |
| hsa-miR-488 | 1.3 | 0 | 2.8 | 0 | 100 | 2.0 | 0 | 100 | 1.2 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 | 0.3 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 | 0.5 | 0 | 100 |
| hsa-miR-488* | 0.2 | 0 | 0.2 | 0 | 100 | 0.3 | 0 | 100 | 0.1 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 | 0.7 | 0 | 100 |
| hsa-miR-489 | 2.5 | 0 | 2.8 | 0 | 100 | 2.9 | 0 | 100 | 2.9 | 0 | 100 | 2.1 | 0 | 100 | 2.4 | 0 | 100 | 2.8 | 0 | 100 | 3.1 | 0 | 100 |
| hsa-miR-490-3p | 0.1 | 0 | 0.7 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 | 0.4 | 0 | 100 | 1.5 | 0 | 100 | 1.7 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 | 1.1 | 0 | 100 |
| hsa-miR-490-5p | 0.7 | 0 | 1.3 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 1.4 | 0 | 100 | 2.0 | 0 | 100 | 3.7 | 0 | 100 | 3.8 | 0 | 100 | 1.5 | 0 | 100 |
| hsa-miR-491-5p | 1.3 | 0 | 1.6 | 0 | 100 | 0.9 | 0 | 100 | 1.7 | 0 | 100 | 1.6 | 0 | 100 | 1.7 | 0 | 100 | 1.9 | 0 | 100 | 1.5 | 0 | 100 |
| hsa-miR-493 | 1.0 | 0 | 1.1 | 0 | 100 | 1.3 | 0 | 100 | 0.2 | 0 | 100 | 1.4 | 0 | 100 | 2.9 | 0 | 100 | 1.7 | 0 | 100 | 0.7 | 0 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|------------------|------|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-------|----|-----|------|----|-----|------|-----|-----|------|----|-----|-----|----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-493* | 3.2 | 1.0 | 1.7 | .7 | 2.0 | 2.2 | .2 | 4.0 | 2.0 | .4 | 2.5 | 5.4 | .4 | 0.0 | 1.7 | .3 | 5.0 | 3.0 | .5 | 0.0 | 2.2 | .9 | 4.0 |
| hsa-miR-494 | 8.7 | 1.0 | 7.5 | .8 | 0.0 | 8.1 | .6 | 0.0 | 8.4 | .0 | 0.0 | 7.9 | .2 | 0.0 | 8.1 | .1 | 0.0 | 7.5 | .3 | 0.0 | 7.9 | .5 | 0.0 |
| hsa-miR-495 | 3.1 | 1.0 | 1.9 | .9 | 2.0 | 2.4 | .2 | 4.0 | 2.5 | .5 | 5.5 | 6.9 | .3 | 0.0 | 2.6 | .0 | 7.5 | 3.6 | .8 | 0.0 | 2.5 | .0 | 6.0 |
| hsa-miR-497 | 9.2 | 1.0 | 9.4 | .0 | 0.0 | 9.6 | .1 | 0.0 | 8.3 | .3 | 0.0 | 8.9 | .7 | 0.0 | 9.1 | .0 | 0.0 | 9.3 | .3 | 0.0 | 8.7 | .5 | 0.0 |
| hsa-miR-498 | 2.0 | .0 | 1.3 | .1 | .0 | 1.4 | .6 | .0 | 1.7 | .6 | .0 | 1.9 | .8 | .3 | 3.8 | .5 | 0.0 | 2.3 | .5 | 2.5 | 1.0 | .6 | .0 |
| hsa-miR-499-5p | 2.1 | .0 | 3.9 | .9 | 6.0 | 4.3 | .1 | 0.0 | 3.8 | .6 | 7.5 | 4.6 | .0 | 5.3 | .8 | 0.0 | 5.8 | .6 | .0 | 3.7 | .5 | .0 | .0 |
| hsa-miR-500 | 5.0 | 1.0 | 4.6 | .7 | 0.0 | 5.0 | .3 | 0.0 | 4.6 | .3 | 0.0 | 4.5 | .3 | 0.0 | 4.9 | .1 | 0.0 | 4.8 | .2 | 0.0 | 5.3 | .6 | 0.0 |
| hsa-miR-500* | 5.9 | 1.0 | 4.9 | .8 | 0.0 | 4.9 | .4 | 0.0 | 4.2 | .0 | 0.0 | 5.2 | .5 | 0.0 | 5.4 | .0 | 0.0 | 5.3 | .3 | 0.0 | 4.5 | .3 | 0.0 |
| hsa-miR-501-3p | 4.5 | 1.0 | 3.4 | .8 | 0.0 | 3.5 | .5 | 0.0 | 3.0 | .2 | 0.0 | 3.8 | .4 | 0.0 | 4.6 | .2 | 0.0 | 3.9 | .7 | 0.0 | 2.8 | .3 | 0.0 |
| hsa-miR-501-5p | 4.6 | 1.0 | 4.3 | .5 | 0.0 | 4.1 | .0 | 0.0 | 4.1 | .1 | 0.0 | 4.3 | .0 | 0.0 | 4.6 | .1 | 0.0 | 4.5 | .1 | 0.0 | 4.7 | .7 | 0.0 |
| hsa-miR-502-3p | 6.2 | 1.0 | 5.4 | .8 | 0.0 | 5.3 | .5 | 0.0 | 4.9 | .2 | 0.0 | 5.3 | .3 | 0.0 | 5.9 | .1 | 0.0 | 5.8 | .2 | 0.0 | 4.9 | .2 | 0.0 |
| hsa-miR-502-5p | 4.6 | 1.0 | 3.9 | .6 | 0.0 | 3.9 | .6 | 0.0 | 3.3 | .3 | 0.0 | 4.5 | .0 | 0.0 | 4.0 | .1 | 0.0 | 4.2 | .2 | 0.0 | 3.2 | .2 | 0.0 |
| hsa-miR-503 | 4.0 | 1.0 | 4.7 | .7 | 0.0 | 4.9 | .0 | 0.0 | 6.1 | .0 | 0.0 | 3.5 | .6 | 7.7 | 3.7 | .7 | 0.0 | 4.5 | .2 | 0.0 | 5.7 | .8 | 0.0 |
| hsa-miR-505 | 5.5 | 1.0 | 5.7 | .7 | 0.0 | 4.9 | .3 | 0.0 | 4.8 | .3 | 0.0 | 6.0 | .7 | 0.0 | 5.1 | .2 | 0.0 | 5.4 | .2 | 0.0 | 4.8 | .3 | 0.0 |
| hsa-miR-505* | 4.7 | 1.0 | 4.8 | .8 | 0.0 | 3.8 | .2 | 0.0 | 3.9 | .4 | 0.0 | 5.1 | .9 | 0.0 | 4.1 | .3 | 0.0 | 4.2 | .3 | 0.0 | 4.0 | .2 | 0.0 |
| hsa-miR-506 | -0.3 | .0 | 0.5 | .7 | .0 | 0.4 | .5 | .0 | 0.4 | .0 | .0 | -0.5 | .7 | .0 | -0.6 | .8 | .0 | -0.6 | .5 | .0 | 1.0 | .5 | .0 |
| hsa-miR-508-5p | -2.2 | .0 | 0.3 | .6 | .0 | 1.1 | .5 | .0 | 0.9 | .2 | .0 | 0.3 | .8 | .0 | 0.2 | .0 | .5 | 0.4 | .6 | .0 | 0.7 | .5 | .0 |
| hsa-miR-509-3-5p | 0.0 | .0 | 0.2 | .9 | .0 | 0.8 | .5 | .0 | 0.5 | .6 | .0 | 0.2 | .4 | .0 | 0.6 | .3 | .0 | 0.0 | .4 | .0 | 0.7 | .3 | .0 |
| hsa-miR-509-3p | 0.1 | .0 | 0.3 | .7 | .0 | 0.5 | .6 | .0 | 0.9 | .2 | .5 | 0.1 | .1 | .0 | 0.0 | .5 | .0 | 0.4 | .5 | .0 | 1.2 | .4 | .0 |
| hsa-miR-509-5p | -0.6 | .0 | 0.6 | .2 | .0 | 0.9 | .0 | .0 | 1.0 | .8 | .0 | 0.1 | .7 | .0 | 1.2 | .4 | .0 | 0.7 | .5 | .0 | 0.7 | .9 | .0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-------|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-512-3p | 0.4 | 0 | 3.6 | 1.7 | 6 | 3.1 | 1.7 | 6 | 4.3 | 1.5 | 0 | 4.5 | 2.0 | 5 | 5.1 | 1.0 | 0 | 4.8 | 1.5 | 0 | 4.0 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-513a-5p | 3.9 | 1 | 3.4 | 0.5 | 6 | 3.7 | 0.4 | 0 | 4.4 | 0.2 | 0 | 4.1 | 0.7 | 5 | 5.4 | 0.3 | 0 | 4.3 | 0.3 | 0 | 3.9 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-513b | 3.3 | 1 | 2.8 | 0.6 | 6 | 3.2 | 0.2 | 0 | 3.7 | 0.3 | 0 | 3.2 | 0.4 | 0 | 4.1 | 0.7 | 0 | 3.2 | 0.4 | 0 | 3.1 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-513c | 2.3 | 1 | 2.5 | 0.2 | 6 | 2.3 | 0.1 | 6 | 3.1 | 0.1 | 7 | 2.5 | 0.3 | 0 | 3.7 | 0.5 | 7 | 2.3 | 0.3 | 7 | 2.7 | 0.6 | 8 |
| hsa-miR-514 | 0.9 | 0 | 1.7 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0.2 | 0 | 1.9 | 0.2 | 5 | 1.1 | 0.3 | 0 | 0.7 | 0.5 | 0 | 0.9 | 0.3 | 0 | 2.9 | 0.9 | 8 |
| hsa-miR-516a-5p | 2.2 | 0 | 2.0 | 0.5 | 6 | 2.4 | 0.9 | 8 | 2.8 | 0.6 | 7 | 2.3 | 0.3 | 6 | 3.7 | 0.6 | 5 | 3.4 | 1.1 | 7 | 1.4 | 0.7 | 2 |
| hsa-miR-516b | 0.7 | 0 | 0.1 | 0.8 | 0 | 0.7 | 0.8 | 0 | 0.8 | 0.7 | 0 | 0.8 | 0.4 | 0 | 2.8 | 0.3 | 7 | 1.1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-517a | 1.2 | 0 | 0.9 | 0.2 | 0 | 0.8 | 0.0 | 0 | 0.2 | 0.3 | 0 | 1.3 | 0.3 | 0 | 0.6 | 0.0 | 0 | 0.2 | 0.6 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-517b | 1.3 | 0 | 1.0 | 0.3 | 0 | 0.7 | 0.3 | 0 | 0.1 | 0.6 | 0 | 1.5 | 0.9 | 3 | 0.7 | 0.5 | 0 | 0.9 | 0.4 | 0 | 0.6 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-518a-5p | 0.5 | 0 | 0.2 | 0.5 | 0 | 0.3 | 0.0 | 0 | 0.4 | 0.9 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0 | 2.1 | 0.7 | 5 | 0.9 | 0.8 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-518c* | 0.3 | 0 | 0.1 | 0.8 | 0 | 0.1 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0.7 | 0 | 0.8 | 0.8 | 0 | 2.2 | 0.5 | 5 | 0.6 | 0.7 | 0 | 0.5 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-518c* | 0.5 | 0 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0.2 | 0.7 | 0 | 0.8 | 0.0 | 0 | 0.7 | 0.7 | 0 | 2.0 | 0.3 | 5 | 1.0 | 0.4 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-519d | 1.7 | 0 | 1.3 | 0.3 | 2 | 0.3 | 0.6 | 0 | 0.4 | 0.0 | 0 | 1.5 | 0.5 | 0 | 0.8 | 0.2 | 0 | 0.7 | 0.2 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-519c* | 1.6 | 0 | 1.5 | 0.8 | 0 | 2.1 | 0.7 | 2 | 1.6 | 0.5 | 0 | 1.6 | 0.5 | 0 | 2.4 | 0.4 | 5 | 1.8 | 0.5 | 5 | 1.6 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-520h | 0.6 | 0 | 0.6 | 0.1 | 0 | 0.4 | 0.5 | 0 | 1.9 | 0.5 | 2 | 0.3 | 0.4 | 0 | 0.2 | 0.3 | 0 | 0.1 | 0.4 | 0 | 0.2 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-525-5p | 1.2 | 0 | 0.5 | 0.7 | 0 | 0.5 | 0.6 | 0 | 0.3 | 0.6 | 0 | 0.9 | 0.6 | 0 | 2.2 | 0.5 | 5 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0.1 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-526b | 1.2 | 0 | 1.1 | 0.5 | 0 | 1.2 | 0.0 | 0 | 1.3 | 0.1 | 2 | 2.9 | 0.7 | 5 | 3.5 | 0.5 | 0 | 1.9 | 0.4 | 5 | 0.3 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-532-3p | 6.0 | 1 | 5.7 | 0.9 | 0 | 5.9 | 0.6 | 0 | 5.1 | 0.1 | 0 | 6.0 | 0.5 | 0 | 5.9 | 0.2 | 0 | 6.2 | 0.2 | 0 | 5.3 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-532-5p | 7.6 | 1 | 6.7 | 0.8 | 0 | 6.8 | 0.7 | 0 | 6.3 | 0.2 | 0 | 7.2 | 0.5 | 0 | 7.1 | 0.2 | 0 | 7.1 | 0.2 | 0 | 6.5 | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-539 | 2.1 | 0 | 1.5 | 0.2 | 0 | 1.2 | 0.4 | 0 | 1.3 | 0.2 | 0 | 6.3 | 0.3 | 0 | 1.7 | 0.3 | 5 | 1.7 | 0.5 | 5 | 1.3 | 0.4 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-542-3p | 3.3 | 100 | 5.4 | 1.5 | 100 | 6.0 | 1.8 | 100 | 7.0 | 1.3 | 100 | 4.2 | 1.1 | 100 | 4.9 | 1.4 | 100 | 5.8 | 1.3 | 100 | 6.4 | 1.8 | 100 |
| hsa-miR-542-5p | 3.9 | 100 | 5.9 | 1.4 | 100 | 6.3 | 1.5 | 100 | 7.1 | 1.1 | 100 | 4.6 | 1.3 | 100 | 5.6 | 1.4 | 100 | 6.3 | 1.3 | 100 | 6.8 | 1.9 | 100 |
| hsa-miR-543 | 2.0 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 1.5 | 0.8 | 100 | 0.9 | 0.4 | 100 | 5.3 | 1.1 | 100 | 1.2 | 0.9 | 100 | 2.1 | 1.9 | 100 | 1.3 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-545 | 1.6 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 2.5 | 0.5 | 100 | 2.0 | 0.4 | 100 | 1.5 | 0.3 | 100 | 1.7 | 0.2 | 100 | 1.9 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-548c-5p | 2.4 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 2.0 | 0.3 | 100 | 2.0 | 0.2 | 100 | 1.7 | 0.3 | 100 | 1.9 | 0.2 | 100 | 2.3 | 0.2 | 100 | 2.2 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-550 | 2.9 | 100 | 2.0 | 0.6 | 100 | 2.4 | 0.5 | 100 | 2.5 | 0.5 | 100 | 2.3 | 0.5 | 100 | 3.7 | 0.3 | 100 | 2.4 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-550* | 4.1 | 100 | 3.2 | 0.8 | 100 | 2.9 | 0.6 | 100 | 2.8 | 0.4 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 2.8 | 0.2 | 100 | 2.8 | 0.2 | 100 | 3.2 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-551b | 2.6 | 100 | 6.0 | 0.6 | 100 | 4.9 | 0.7 | 100 | 9.0 | 0.8 | 100 | 3.4 | 0.3 | 100 | 5.3 | 0.1 | 100 | 5.5 | 0.5 | 100 | 0.0 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-551b* | 0.3 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 | 0.0 | 0.6 | 100 | 0.8 | 0.7 | 100 | 0.1 | 0.1 | 100 | 2.7 | 0.7 | 100 | 0.9 | 0.0 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-552 | 0.2 | 100 | 0.3 | 0.3 | 100 | 0.3 | 0.8 | 100 | 0.3 | 0.8 | 100 | 2.1 | 0.8 | 100 | 6.7 | 1.5 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 | 0.0 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-556-3p | 1.6 | 100 | 1.3 | 0.3 | 100 | 0.5 | 0.4 | 100 | 0.9 | 0.4 | 100 | 0.6 | 0.3 | 100 | 0.4 | 0.3 | 100 | 0.6 | 0.5 | 100 | 0.7 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-557 | 4.5 | 100 | 4.7 | 0.3 | 100 | 4.7 | 0.5 | 100 | 4.7 | 0.6 | 100 | 5.4 | 0.4 | 100 | 6.2 | 0.8 | 100 | 5.0 | 0.5 | 100 | 4.0 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-564 | 4.5 | 100 | 5.7 | 0.7 | 100 | 5.3 | 0.5 | 100 | 5.7 | 0.5 | 100 | 5.3 | 0.4 | 100 | 5.9 | 0.3 | 100 | 5.6 | 0.4 | 100 | 5.7 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-566 | 0.9 | 100 | 0.4 | 0.5 | 100 | 0.3 | 0.0 | 100 | 1.1 | 0.7 | 100 | 1.0 | 0.6 | 100 | 3.2 | 0.9 | 100 | 1.3 | 0.5 | 100 | 0.0 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-572 | 4.9 | 100 | 5.0 | 0.6 | 100 | 5.2 | 0.6 | 100 | 5.2 | 0.8 | 100 | 4.9 | 0.9 | 100 | 7.9 | 0.9 | 100 | 5.6 | 0.9 | 100 | 4.1 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-574-3p | 5.7 | 100 | 6.1 | 0.7 | 100 | 6.4 | 0.4 | 100 | 6.2 | 1.0 | 100 | 6.0 | 0.6 | 100 | 6.8 | 0.6 | 100 | 6.8 | 1.1 | 100 | 6.2 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-574-5p | 6.1 | 100 | 5.8 | 0.7 | 100 | 5.6 | 0.6 | 100 | 6.7 | 0.2 | 100 | 6.3 | 0.2 | 100 | 7.5 | 0.5 | 100 | 6.7 | 0.3 | 100 | 6.4 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-575 | 8.3 | 100 | 7.7 | 0.7 | 100 | 8.4 | 0.8 | 100 | 8.3 | 0.4 | 100 | 8.3 | 0.4 | 100 | 0.2 | 0.7 | 100 | 8.5 | 0.6 | 100 | 7.8 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-576-5p | 0.6 | 100 | 1.7 | 0.7 | 100 | 1.5 | 0.1 | 100 | 0.7 | 0.5 | 100 | 0.1 | 0.4 | 100 | 0.8 | 0.3 | 100 | 0.4 | 0.5 | 100 | 1.0 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-582-3p | 4.0 | 100 | 1.0 | 0.1 | 100 | 0.9 | 0.7 | 100 | 0.8 | 0.5 | 100 | 0.2 | 0.3 | 100 | 1.4 | 0.3 | 100 | 1.1 | 0.3 | 100 | 1.4 | 0.4 | 100 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-------|-----|----|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-582-5p | 8.4 | 100 | 3.5 | 0.4 | 80 | 4.0 | 0.6 | 80 | 3.5 | 0.8 | 75 | 6.1 | 0.2 | 0 | 3.2 | 0.6 | 0 | 4.3 | 0.4 | 0 | 3.7 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-583 | 1.2 | 0 | 0.5 | 0.8 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.9 | 0 | 0 | 1.3 | 0.1 | 3 | 2.6 | 0.7 | 5 | 1.3 | 0.4 | 0 | 0.6 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-584 | 2.4 | 0 | 2.8 | 0.4 | 0 | 3.5 | 0.3 | 0 | 2.8 | 0.9 | 5 | 3.1 | 0.4 | 0 | 4.5 | 0.5 | 0 | 3.4 | 0.3 | 0 | 2.0 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-585 | 0.4 | 0 | 2.4 | 0.0 | 1 | 2.1 | 0.1 | 4 | 2.1 | 0.4 | 5 | 1.1 | 0.1 | 0 | 2.7 | 0.6 | 5 | 2.2 | 0.6 | 5 | 1.5 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-590-5p | 6.4 | 100 | 6.2 | 0.9 | 0 | 6.9 | 0.4 | 0 | 6.8 | 0.6 | 0 | 6.4 | 0.8 | 0 | 6.0 | 0.4 | 0 | 6.3 | 0.1 | 0 | 6.9 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-592 | 4.7 | 0 | 2.0 | 0.7 | 0 | 2.4 | 0.1 | 4 | 2.9 | 0.9 | 0 | 7.5 | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.3 | 0 | 2.5 | 0.3 | 0 | 2.6 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-595 | 0.4 | 0 | 1.6 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.2 | 0 | 1.3 | 0.7 | 0 | 1.1 | 0.6 | 0 | 1.8 | 0.4 | 0 | 1.2 | 0.4 | 0 | 0.5 | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-598 | 5.1 | 100 | 5.4 | 0.0 | 0 | 5.7 | 0.8 | 0 | 6.1 | 0.6 | 0 | 8.0 | 0.3 | 0 | 5.6 | 0.5 | 0 | 6.2 | 0.4 | 0 | 5.8 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-601 | 3.2 | 100 | 2.6 | 0.5 | 2 | 3.6 | 0.8 | 0 | 3.5 | 0.9 | 5 | 3.3 | 0.3 | 6 | 5.6 | 0.5 | 0 | 3.9 | 0.5 | 0 | 2.6 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-602 | 2.8 | 0 | 2.4 | 0.5 | 0 | 3.2 | 0.7 | 0 | 2.3 | 0.5 | 5 | 2.2 | 0.9 | 3 | 3.9 | 0.5 | 0 | 2.7 | 0.4 | 0 | 1.9 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-605 | 3.8 | 100 | 2.0 | 0.2 | 4 | 2.3 | 0.2 | 4 | 1.7 | 0.1 | 2 | 1.5 | 0.6 | 0 | 3.7 | 0.7 | 5 | 2.2 | 0.9 | 0 | 1.1 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-610 | 3.5 | 100 | 1.7 | 0.7 | 2 | 2.3 | 0.9 | 0 | 2.4 | 0.9 | 5 | 2.6 | 0.6 | 6 | 4.5 | 0.6 | 0 | 2.8 | 0.7 | 0 | 1.8 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-612 | 1.8 | 0 | 0.6 | 0.8 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0.8 | 0.4 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 | 0.4 | 0.9 | 0 | 0.7 | 0.4 | 0 | 1.2 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-614 | 0.1 | 0 | 0.1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0.7 | 0 | 0.2 | 0.4 | 0 | 0.7 | 0.8 | 0 | 2.1 | 0.7 | 5 | 0.9 | 0.4 | 0 | 0.1 | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-615-3p | 1.0 | 0 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0.1 | 0.3 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0 | 0.2 | 0.7 | 0 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0.2 | 0 | 0.4 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-616 | 0.4 | 0 | 1.1 | 0.0 | 0 | 0.2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.1 | 0 | 1.7 | 0.5 | 0 | 0.1 | 0.6 | 0 | 1.2 | 0.6 | 0 |
| hsa-miR-617 | 1.3 | 0 | 0.8 | 0.9 | 0 | 1.3 | 0.7 | 0 | 0.9 | 0.8 | 0 | 1.2 | 0.6 | 0 | 3.3 | 0.3 | 0 | 1.6 | 0.7 | 5 | 0.5 | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-622 | 4.4 | 100 | 2.9 | 0.9 | 4 | 2.9 | 0.0 | 4 | 3.0 | 0.8 | 0 | 3.5 | 0.4 | 6 | 5.2 | 0.4 | 0 | 3.9 | 0.8 | 0 | 2.4 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-623 | 3.5 | 100 | 2.1 | 0.9 | 4 | 2.1 | 0.7 | 4 | 2.2 | 0.1 | 5 | 2.3 | 0.6 | 7 | 5.0 | 0.5 | 0 | 3.1 | 0.8 | 0 | 1.0 | 0.1 | 0 |
| hsa-miR-624* | 1.3 | 0 | 2.0 | 0.2 | 4 | 2.5 | 0.6 | 0 | 1.8 | 0.4 | 0 | 1.9 | 0.3 | 0 | 1.6 | 0.6 | 5 | 2.2 | 0.2 | 0 | 2.0 | 0.2 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-625 | 6.1 | 100 | 4.8 | 0.8 | 100 | 5.0 | 0.9 | 100 | 5.7 | 0.3 | 100 | 4.3 | 0.6 | 100 | 5.2 | 0.2 | 100 | 5.5 | 0.3 | 100 | 6.2 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-625* | 2.6 | 0 | 2.5 | 0.2 | 100 | 2.1 | 0.3 | 100 | 2.2 | 0.1 | 100 | 1.9 | 0.5 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 | 1.9 | 0.1 | 100 | 2.1 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-627 | 2.7 | 100 | 2.9 | 0.6 | 100 | 2.9 | 0.4 | 100 | 3.1 | 0.5 | 100 | 2.7 | 0.3 | 100 | 3.0 | 0.3 | 100 | 3.1 | 0.1 | 100 | 3.1 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-628-3p | 2.3 | 100 | 3.1 | 0.8 | 100 | 3.4 | 0.4 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 3.6 | 0.6 | 100 | 3.4 | 0.3 | 100 | 3.7 | 0.2 | 100 | 3.8 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-628-5p | 3.3 | 100 | 3.7 | 0.7 | 100 | 3.5 | 0.7 | 100 | 3.6 | 0.5 | 100 | 4.7 | 0.3 | 100 | 3.8 | 0.3 | 100 | 4.4 | 0.1 | 100 | 3.8 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-629 | 2.3 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 2.3 | 0.6 | 100 | 2.7 | 0.2 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 2.4 | 0.5 | 100 | 2.5 | 0.1 | 100 | 2.9 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-629* | 2.4 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 | 3.1 | 0.8 | 100 | 2.3 | 0.5 | 100 | 2.7 | 0.3 | 100 | 2.7 | 0.7 | 100 | 2.3 | 0.4 | 100 | 2.3 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-630 | 5.5 | 100 | 4.9 | 0.8 | 100 | 5.2 | 0.4 | 100 | 5.1 | 0.5 | 100 | 5.3 | 0.2 | 100 | 6.8 | 0.6 | 100 | 6.0 | 0.4 | 100 | 4.1 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-631 | 0.2 | 0 | 1.7 | 0.2 | 100 | 0.8 | 0.9 | 100 | 0.3 | 0.7 | 100 | 1.1 | 0.2 | 100 | 4.3 | 0.6 | 100 | 2.1 | 0.9 | 100 | 0.9 | 0.8 | 100 |
| hsa-miR-633 | 0.3 | 0 | 0.8 | 0.0 | 100 | 0.5 | 0.9 | 100 | 0.4 | 0.3 | 100 | 0.2 | 0.4 | 100 | 0.1 | 0.5 | 100 | 0.2 | 0.5 | 100 | 0.6 | 0.3 | 100 |
| hsa-miR-634 | 2.6 | 100 | 2.8 | 0.6 | 100 | 2.5 | 0.4 | 100 | 2.2 | 0.4 | 100 | 1.7 | 0.1 | 100 | 2.1 | 0.5 | 100 | 1.9 | 0.5 | 100 | 2.3 | 0.4 | 100 |
| hsa-miR-636 | 2.8 | 100 | 2.4 | 0.4 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 2.4 | 0.0 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 2.3 | 0.3 | 100 | 1.9 | 0.3 | 100 | 2.0 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-638 | 8.4 | 100 | 8.5 | 0.5 | 100 | 8.4 | 0.6 | 100 | 8.5 | 0.7 | 100 | 8.1 | 0.1 | 100 | 1.0 | 0.0 | 100 | 8.9 | 0.6 | 100 | 7.3 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-639 | 0.0 | 0 | 1.7 | 0.7 | 100 | 0.6 | 0.7 | 100 | 1.3 | 0.7 | 100 | 0.2 | 0.6 | 100 | 1.0 | 0.5 | 100 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0.5 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-640 | -1.1 | 0 | 0.6 | 0.2 | 100 | 0.5 | 0.0 | 100 | 0.1 | 0.8 | 100 | 0.1 | 0.6 | 100 | 1.5 | 0.5 | 100 | 0.0 | 0.5 | 100 | 1.2 | 0.1 | 100 |
| hsa-miR-641 | -0.1 | 0 | 0.4 | 0.9 | 100 | 0.5 | 0.4 | 100 | 0.6 | 0.2 | 100 | 0.9 | 0.4 | 100 | 0.7 | 0.2 | 100 | 0.8 | 0.5 | 100 | 0.3 | 0.5 | 100 |
| hsa-miR-642 | -1.9 | 0 | 0.6 | 0.3 | 100 | 0.9 | 0.4 | 100 | 1.3 | 0.9 | 100 | 0.7 | 0.4 | 100 | 0.9 | 0.5 | 100 | 0.9 | 0.3 | 100 | 0.7 | 0.6 | 100 |
| hsa-miR-648 | 1.6 | 100 | 0.4 | 0.4 | 100 | 1.1 | 0.2 | 100 | 1.2 | 0.3 | 100 | 1.8 | 0.3 | 100 | 4.1 | 0.5 | 100 | 2.3 | 0.2 | 100 | 0.0 | 0.7 | 100 |
| hsa-miR-650 | 2.2 | 100 | 2.8 | 0.4 | 100 | 2.6 | 0.8 | 100 | 1.6 | 0.7 | 100 | 1.9 | 0.2 | 100 | 2.8 | 0.7 | 100 | 2.6 | 0.6 | 100 | 2.2 | 0.2 | 100 |
| hsa-miR-652 | 5.3 | 100 | 5.2 | 0.2 | 100 | 6.2 | 0.8 | 100 | 5.4 | 0.4 | 100 | 7.5 | 0.3 | 100 | 6.4 | 0.3 | 100 | 6.6 | 0.2 | 100 | 5.2 | 0.3 | 100 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-654-3p | 3.6 | 1.0 | 2.3 | 1.1 | 4.0 | 2.3 | 1.5 | 6.0 | 2.5 | 1.4 | 7.5 | 6.3 | 1.5 | 0.0 | 3.1 | 1.0 | 7.5 | 4.0 | 1.2 | 0.0 | 2.7 | 1.1 | 8.0 |
| hsa-miR-654-5p | 2.7 | 1.0 | 2.0 | 1.3 | 6.0 | 2.4 | 1.8 | 4.0 | 2.2 | 1.4 | 2.5 | 4.3 | 1.3 | 0.0 | 4.1 | 1.4 | 0.0 | 3.0 | 1.4 | 0.0 | 2.0 | 1.5 | 6.0 |
| hsa-miR-656 | 1.6 | 0.0 | 0.8 | 1.2 | 0.0 | 0.8 | 1.4 | 0.0 | 0.5 | 1.3 | 0.0 | 2.1 | 1.6 | 3.3 | 0.4 | 1.4 | 0.0 | 0.5 | 1.3 | 0.0 | 0.6 | 1.3 | 0.0 |
| hsa-miR-658 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 1.9 | 0.0 | 0.1 | 1.7 | 0.0 | 0.1 | 1.3 | 0.0 | 0.2 | 1.9 | 0.0 | 1.2 | 1.6 | 2.5 | 0.2 | 1.8 | 0.0 | 0.7 | 1.3 | 0.0 |
| hsa-miR-659 | 3.7 | 1.0 | 2.4 | 1.9 | 4.0 | 3.0 | 1.2 | 6.0 | 3.3 | 1.9 | 0.0 | 3.5 | 1.5 | 6.7 | 5.6 | 1.0 | 0.0 | 3.8 | 1.7 | 0.0 | 1.4 | 1.9 | 0.0 |
| hsa-miR-660 | 8.2 | 1.0 | 7.4 | 1.0 | 0.0 | 7.7 | 1.7 | 0.0 | 6.8 | 2.0 | 0.0 | 7.9 | 1.6 | 0.0 | 7.6 | 2.0 | 0.0 | 7.8 | 2.0 | 0.0 | 7.2 | 1.3 | 0.0 |
| hsa-miR-662 | 1.2 | 0.0 | 1.5 | 1.7 | 0.0 | 1.6 | 1.4 | 0.0 | 1.7 | 1.4 | 0.0 | 1.9 | 1.8 | 0.0 | 3.6 | 2.0 | 0.0 | 2.3 | 1.3 | 2.5 | 1.1 | 1.2 | 0.0 |
| hsa-miR-663 | 6.5 | 1.0 | 4.1 | 1.0 | 0.0 | 5.6 | 2.0 | 0.0 | 5.8 | 1.0 | 0.0 | 5.9 | 1.0 | 0.0 | 8.6 | 1.8 | 0.0 | 6.2 | 1.8 | 0.0 | 4.1 | 1.8 | 0.0 |
| hsa-miR-663b | 0.4 | 0.0 | 1.8 | 1.1 | 6.0 | 1.2 | 1.7 | 0.0 | 1.8 | 1.8 | 0.0 | 3.9 | 1.0 | 0.0 | 1.8 | 1.1 | 5.0 | 2.0 | 1.5 | 7.5 | 1.1 | 1.6 | 4.0 |
| hsa-miR-664 | 5.6 | 1.0 | 6.3 | 1.8 | 0.0 | 6.1 | 1.9 | 0.0 | 5.8 | 1.5 | 0.0 | 6.3 | 1.4 | 0.0 | 5.8 | 1.5 | 0.0 | 6.2 | 1.2 | 0.0 | 5.9 | 1.4 | 0.0 |
| hsa-miR-664* | 5.0 | 1.0 | 5.1 | 1.0 | 0.0 | 5.1 | 1.0 | 0.0 | 5.2 | 1.4 | 0.0 | 5.6 | 1.2 | 0.0 | 6.4 | 1.8 | 0.0 | 5.5 | 1.3 | 0.0 | 4.8 | 1.4 | 0.0 |
| hsa-miR-665 | 1.9 | 0.0 | 3.9 | 1.5 | 8.0 | 2.8 | 1.9 | 6.0 | 4.0 | 1.0 | 0.0 | 3.9 | 1.6 | 0.0 | 4.5 | 1.2 | 0.0 | 3.6 | 1.5 | 0.0 | 3.6 | 1.4 | 0.0 |
| hsa-miR-668 | 2.1 | 0.0 | 0.5 | 1.7 | 2.0 | 1.5 | 1.5 | 0.0 | 0.9 | 1.8 | 0.0 | 1.3 | 1.4 | 0.0 | 0.5 | 1.3 | 0.0 | 0.6 | 1.3 | 0.0 | 1.4 | 1.8 | 0.0 |
| hsa-miR-671-5p | 5.0 | 1.0 | 4.2 | 1.6 | 0.0 | 4.9 | 1.0 | 0.0 | 5.1 | 1.0 | 0.0 | 5.1 | 1.8 | 0.0 | 7.2 | 1.6 | 0.0 | 5.8 | 1.2 | 0.0 | 3.7 | 1.7 | 0.0 |
| hsa-miR-7 | 9.4 | 1.0 | 8.7 | 1.3 | 0.0 | 8.6 | 1.0 | 0.0 | 7.2 | 1.6 | 0.0 | 3.9 | 1.0 | 0.0 | 1.8 | 1.0 | 0.0 | 1.4 | 1.5 | 0.0 | 7.3 | 1.7 | 0.0 |
| hsa-miR-7-1* | 3.8 | 1.0 | 4.2 | 1.9 | 0.0 | 4.8 | 2.0 | 0.0 | 4.6 | 1.7 | 0.0 | 6.9 | 1.4 | 0.0 | 4.1 | 1.4 | 0.0 | 4.9 | 1.2 | 0.0 | 4.9 | 1.5 | 0.0 |
| hsa-miR-7-2* | 1.0 | 0.0 | 3.6 | 1.4 | 8.0 | 2.9 | 1.8 | 8.0 | 1.8 | 1.6 | 0.0 | 1.6 | 1.0 | 3.3 | 3.8 | 1.2 | 0.0 | 4.7 | 1.6 | 0.0 | 1.1 | 1.3 | 2.0 |
| hsa-miR-708 | 0.9 | 0.0 | 2.1 | 1.9 | 2.0 | 1.2 | 1.0 | 0.0 | 1.3 | 1.0 | 0.0 | 1.1 | 1.0 | 3.3 | 2.6 | 1.4 | 0.0 | 2.2 | 1.4 | 7.5 | 1.5 | 1.4 | 0.0 |
| hsa-miR-720 | 4.5 | 1.0 | 2.8 | 1.9 | 0.0 | 3.6 | 1.0 | 0.0 | 2.8 | 1.5 | 0.0 | 2.5 | 1.7 | 0.0 | 0.2 | 1.8 | 0.0 | 1.8 | 1.0 | 0.0 | 2.9 | 1.3 | 0.0 |
| hsa-miR-744 | 2.8 | 0.0 | 4.2 | 1.1 | 0.0 | 4.5 | 1.8 | 0.0 | 5.1 | 1.3 | 0.0 | 5.2 | 1.4 | 0.0 | 4.5 | 1.5 | 0.0 | 5.1 | 1.1 | 0.0 | 4.8 | 1.4 | 0.0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-744* | -1.0 | 0 | 1.7 | 1.1 | 4.0 | 1.0 | 1.1 | 0 | 0.8 | 1.1 | 0 | 1.1 | 1.2 | 0 | 0.6 | 1.4 | 0 | 0.7 | 1.5 | 0 | 0.7 | 1.4 | 2.0 |
| hsa-miR-758 | 1.7 | 0 | 0.5 | 1.6 | 0 | 0.5 | 1.9 | 0 | 0.4 | 1.9 | 0 | 5.0 | 1.1 | 0 | 0.3 | 1.1 | 5.0 | 1.1 | 1.6 | 5.5 | 0.6 | 1.6 | 0 |
| hsa-miR-760 | 2.9 | 1 | 2.5 | 1.8 | 6.0 | 3.5 | 1.9 | 8.0 | 2.8 | 1.3 | 5.0 | 2.6 | 1.8 | 7.3 | 4.4 | 1.4 | 0 | 3.1 | 1.4 | 0 | 2.8 | 1.8 | 8.0 |
| hsa-miR-765 | 4.2 | 1 | 3.0 | 1.0 | 4.0 | 3.1 | 1.0 | 0 | 4.1 | 1.0 | 0 | 4.5 | 1.7 | 0 | 6.7 | 1.0 | 0 | 4.9 | 1.6 | 0 | 2.3 | 1.7 | 4.0 |
| hsa-miR-766 | 4.5 | 1 | 4.0 | 1.3 | 0 | 3.8 | 1.6 | 0 | 4.0 | 1.4 | 0 | 4.2 | 1.3 | 0 | 4.4 | 1.3 | 0 | 3.9 | 1.5 | 0 | 3.8 | 1.4 | 0 |
| hsa-miR-767-5p | -1.1 | 0 | 0.1 | 1.2 | 0 | 0.6 | 1.3 | 0 | 0.2 | 1.1 | 0 | 1.1 | 1.6 | 3.3 | 0.2 | 1.4 | 0 | 0.6 | 1.2 | 0 | 0.6 | 1.1 | 0 |
| hsa-miR-769-3p | 3.1 | 1 | 1.7 | 1.6 | 0 | 1.7 | 1.6 | 2.0 | 1.8 | 1.4 | 2.5 | 2.1 | 1.0 | 3.3 | 1.6 | 0 | 2.0 | 1.2 | 0 | 1.1 | 1.5 | 0 | |
| hsa-miR-769-5p | 6.4 | 1 | 4.7 | 1.6 | 0 | 4.9 | 1.3 | 0 | 5.3 | 1.3 | 0 | 5.7 | 1.3 | 0 | 4.6 | 1.2 | 0 | 4.9 | 1.2 | 0 | 5.2 | 1.2 | 0 |
| hsa-miR-770-5p | 3.0 | 1 | 2.9 | 1.5 | 6.0 | 3.3 | 1.6 | 0 | 2.6 | 1.3 | 5.0 | 3.2 | 1.2 | 0 | 3.4 | 1.4 | 0 | 2.9 | 1.6 | 0 | 3.0 | 1.6 | 0 |
| hsa-miR-873 | 5.5 | 1 | 2.8 | 1.6 | 6.0 | 1.4 | 1.6 | 0 | 0.9 | 1.5 | 0 | 3.4 | 1.7 | 3.3 | 3.8 | 1.0 | 0 | 4.3 | 1.3 | 0 | 0.8 | 1.8 | 2.0 |
| hsa-miR-874 | 4.8 | 1 | 7.1 | 1.6 | 0 | 7.2 | 1.0 | 0 | 6.3 | 1.6 | 0 | 6.4 | 1.3 | 0 | 7.1 | 1.0 | 0 | 7.0 | 1.2 | 0 | 6.3 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-876-3p | 2.4 | 1 | 1.8 | 1.0 | 6.0 | 1.5 | 1.0 | 0 | 0.8 | 1.9 | 0 | 2.6 | 1.7 | 6.7 | 1.7 | 1.5 | 5 | 2.9 | 1.4 | 0 | 0.5 | 1.5 | 0 |
| hsa-miR-876-5p | 1.8 | 1 | 1.2 | 1.4 | 0 | 0.9 | 1.4 | 0 | 1.1 | 1.4 | 0 | 1.1 | 1.0 | 3.3 | 0.8 | 1.4 | 0 | 1.3 | 1.4 | 5 | 0.8 | 1.7 | 0 |
| hsa-miR-877 | 2.3 | 1 | 1.6 | 1.1 | 2.0 | 2.7 | 1.7 | 8.0 | 2.3 | 1.9 | 2.5 | 3.1 | 1.3 | 0 | 4.5 | 1.6 | 0 | 3.2 | 1.4 | 0 | 1.4 | 1.2 | 2.0 |
| hsa-miR-877* | 3.1 | 1 | 2.9 | 1.5 | 6.0 | 3.6 | 1.0 | 0 | 3.3 | 1.5 | 7.5 | 2.9 | 1.4 | 0 | 4.7 | 1.4 | 0 | 3.2 | 1.7 | 0 | 2.7 | 1.3 | 6.0 |
| hsa-miR-885-5p | 0.7 | 1 | 2.7 | 1.5 | 6.0 | 0.9 | 1.4 | 0 | 0.6 | 1.8 | 0 | 1.1 | 1.0 | 0 | 0.9 | 1.4 | 5 | 1.5 | 1.4 | 5 | 1.1 | 1.2 | 0 |
| hsa-miR-886-3p | 7.3 | 1 | 8.7 | 1.7 | 0 | 7.3 | 1.3 | 0 | 9.2 | 1.5 | 0 | 7.5 | 1.0 | 0 | 8.2 | 1.5 | 0 | 8.3 | 1.0 | 0 | 8.4 | 1.8 | 0 |
| hsa-miR-886-5p | -2.2 | 1 | 1.3 | 1.2 | 0 | 1.5 | 1.0 | 0 | 1.1 | 1.0 | 0 | 0.9 | 1.5 | 0 | 0.2 | 1.0 | 0 | 0.3 | 1.1 | 5 | 1.7 | 1.3 | 0 |
| hsa-miR-887 | 3.1 | 1 | 3.2 | 1.7 | 0 | 3.6 | 1.0 | 0 | 3.2 | 1.3 | 0 | 3.2 | 1.9 | 0 | 4.0 | 1.3 | 0 | 3.9 | 1.5 | 0 | 2.8 | 1.5 | 0 |
| hsa-miR-888 | 0.2 | 1 | 0.2 | 1.4 | 0 | 0.9 | 1.2 | 0 | 0.9 | 1.0 | 0 | 2.3 | 1.3 | 3.3 | 0.9 | 1.0 | 0 | 0.7 | 1.5 | 0 | 0.4 | 1.0 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|----------------|-----|---|-----|----|---|-----|-----|---|-------|----|---|-----|-----|---|-----|----|---|-----|-----|---|-----|-----|---|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-889 | 0.5 | 0 | - | 1 | 0 | 0.0 | 0.3 | 0 | - | 0 | 0 | 3.8 | 0.5 | 0 | - | 0 | 0 | 0.0 | 0.2 | 0 | 0.1 | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-890 | 0.3 | 0 | - | 0 | 0 | 0.4 | 1.1 | 0 | - | 0 | 0 | 2.6 | 0.7 | 0 | - | 0 | 0 | 0.7 | 0.5 | 0 | 0.8 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-891a | 1.7 | 0 | - | 2 | 0 | 1.6 | 0.9 | 0 | - | 0 | 0 | 0.7 | 0.3 | 0 | - | 0 | 0 | 1.6 | 0.5 | 0 | 1.5 | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-891b | 0.2 | 0 | 0. | 9 | 0 | 0.6 | 0.2 | 0 | 0. | 3 | 0 | 2.5 | 0.3 | 0 | 0. | 8 | 0 | 0. | 0.3 | 0 | 0. | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-892a | 0.7 | 0 | 0. | 2 | 0 | 0.7 | 0.5 | 0 | 0. | 3 | 0 | 1.5 | 0.3 | 0 | 0. | 3 | 0 | 0. | 0.9 | 0 | 0. | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-892b | 5.0 | 0 | 4. | 5 | 0 | 5. | 0.3 | 0 | 4. | 0 | 0 | 4.6 | 0.1 | 0 | 4. | 0 | 0 | 4. | 0.2 | 0 | 5. | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-9 | 5.1 | 0 | 0. | 2 | 0 | 1.2 | 0.3 | 0 | 0. | 7 | 0 | 4.7 | 0.6 | 0 | 1. | 0 | 0 | 1. | 0.3 | 0 | 1. | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-9* | 7.1 | 0 | 0. | 7 | 0 | 1.8 | 0.0 | 0 | 1. | 9 | 0 | 5.3 | 0.8 | 0 | 1. | 0 | 0 | 2. | 0.7 | 0 | 2. | 0.1 | 0 |
| hsa-miR-921 | - | 0 | - | 0 | 0 | 0. | 0.2 | 0 | - | 1 | 0 | 0. | 0.1 | 0 | 1. | 0 | 0 | 0. | 0.9 | 0 | - | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-923 | 1.3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| hsa-miR-92a | 7.8 | 0 | 8. | 7 | 0 | 9. | 0.3 | 0 | 9. | 0 | 0 | 8.4 | 0.4 | 0 | 9. | 0 | 0 | 9. | 0.4 | 0 | 9. | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-92a-1* | 0.3 | 0 | 0. | 8 | 0 | 0. | 0.5 | 0 | 0. | 8 | 0 | 0. | 0.4 | 0 | 0. | 0 | 0 | 0. | 0.1 | 0 | 0. | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-92b | 0.8 | 0 | 1. | 9 | 0 | 1. | 0.6 | 0 | 0. | 2 | 0 | 0. | 0.5 | 0 | 1. | 0 | 0 | 0. | 0.1 | 0 | 0. | 0.9 | 0 |
| hsa-miR-92b* | 2.1 | 0 | 0. | 2 | 0 | 0. | 0.8 | 0 | 1. | 3 | 0 | 0. | 0.7 | 0 | 3. | 0 | 0 | 1. | 0.2 | 0 | 1. | 0.7 | 0 |
| hsa-miR-93 | 7.6 | 0 | 8. | 7 | 0 | 8. | 0.5 | 0 | 8. | 0 | 0 | 8.3 | 0.3 | 0 | 8. | 0 | 0 | 8. | 0.2 | 0 | 8. | 0.2 | 0 |
| hsa-miR-93* | 0.6 | 0 | 1. | 5 | 0 | 1. | 0.2 | 0 | 0. | 6 | 0 | 1. | 0.5 | 0 | 0. | 0 | 0 | 1. | 0.5 | 0 | 0. | 0.4 | 0 |
| hsa-miR-933 | 3.1 | 0 | 2. | 7 | 0 | 2. | 0.3 | 0 | 2. | 0 | 0 | 1.9 | 0.4 | 0 | 2. | 0 | 0 | 2. | 0.1 | 0 | 2. | 0.3 | 0 |
| hsa-miR-934 | 2.4 | 0 | 1. | 5 | 0 | 1. | 0.3 | 0 | 1. | 1 | 0 | 0. | 0.4 | 0 | 2. | 0 | 0 | 0. | 0.5 | 0 | 1. | 0.8 | 0 |
| hsa-miR-936 | 2.1 | 0 | 0. | 1 | 0 | 1. | 0.7 | 0 | 1. | 0 | 0 | 3.1 | 0.6 | 0 | 4. | 0 | 0 | 2. | 0.6 | 0 | 0. | 0.5 | 0 |
| hsa-miR-939 | 7.3 | 0 | 6. | 1 | 0 | 6. | 0.7 | 0 | 6. | 0 | 0 | 6. | 0.9 | 0 | 8. | 0 | 0 | 7. | 0.8 | 0 | 5. | 0.4 | 0 |

10

20

30

40

| | ATC | | FA | | | FTC | | | FVPTC | | | MTC | | | NOD | | | NOR | | | PTC | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| miRNA | Avg | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % | Avg | SD | % |
| hsa-miR-940 | 7.0 | 1.0 | 6.8 | 0.1 | 0.0 | 7.7 | 0.0 | 0.0 | 6.6 | 0.4 | 0.0 | 6.5 | 1.1 | 0.0 | 8.9 | 0.7 | 0.0 | 6.9 | 0.7 | 0.0 | 6.1 | 1.1 | 0.0 |
| hsa-miR-944 | 0.7 | 0.0 | 0.8 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.4 | 0.0 | 0.7 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.5 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 0.3 | 0.0 | 0.8 | 0.8 | 0.2 |
| hsa-miR-95 | 6.4 | 1.0 | 7.3 | 0.1 | 0.0 | 7.4 | 0.0 | 0.0 | 7.5 | 0.8 | 0.0 | 9.4 | 0.7 | 0.0 | 7.9 | 0.6 | 0.0 | 8.4 | 0.5 | 0.0 | 7.5 | 0.3 | 0.0 |
| hsa-miR-96 | 7.4 | 1.0 | 8.9 | 0.1 | 0.0 | 9.5 | 0.1 | 0.0 | 8.4 | 0.7 | 0.0 | 1.5 | 0.5 | 0.0 | 7.1 | 0.4 | 0.0 | 7.5 | 0.4 | 0.0 | 8.2 | 0.5 | 0.0 |
| hsa-miR-98 | 7.2 | 1.0 | 8.9 | 0.1 | 0.0 | 8.7 | 0.0 | 0.0 | 8.2 | 0.7 | 0.0 | 8.4 | 0.2 | 0.0 | 8.2 | 0.5 | 0.0 | 8.9 | 0.3 | 0.0 | 8.2 | 0.7 | 0.0 |
| hsa-miR-99a | 8.0 | 1.0 | 0.8 | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 0.3 | 0.0 | 1.6 | 0.6 | 0.0 | 1.5 | 0.2 | 0.0 | 1.9 | 0.2 | 0.0 | 1.4 | 0.4 | 0.0 |
| hsa-miR-99a* | 1.8 | 0.0 | 1.6 | 0.6 | 1.8 | 1.3 | 0.6 | 1.0 | 1.5 | 0.1 | 0.8 | 1.9 | 0.6 | 1.3 | 1.7 | 0.5 | 2.0 | 2.1 | 0.1 | 1.5 | 0.5 | 0.6 | |
| hsa-miR-99b | 8.8 | 1.0 | 8.7 | 0.1 | 0.3 | 8.6 | 0.0 | 0.9 | 8.5 | 0.5 | 0.5 | 9.1 | 0.5 | 0.5 | 8.3 | 0.3 | 0.8 | 8.1 | 0.1 | 0.9 | 8.2 | 0.2 | 0.0 |
| hsa-miR-99b* | 1.2 | 0.0 | 2.7 | 0.1 | 1.7 | 2.5 | 0.2 | 2.0 | 2.5 | 0.6 | 2.5 | 2.4 | 0.3 | 2.9 | 2.3 | 0.0 | 2.2 | 2.4 | 0.5 | 2.3 | 0.4 | 0.4 | |

【 0 1 4 3 】

実施例 2 m i R N A 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と過形成甲状腺結節を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計 4 1 5 種類のヒト m i R N A がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト m i R N A の 4 8 % がアレイ上に存在していることを示している。過形成甲状腺結節試料では、合計 4 0 9 種類の m i R N A がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 4 7 % の m i R N A が存在していることを示している。

【 0 1 4 4 】

正常な組織試料と過形成結節試料の間では、合計 1 7 3 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 4) 。 N O R と比較して N O D では、これらのうち、 8 9 種類の m i R N A の発現が少なくとも 2 倍増加し ($\text{Log } 2$ 差 (N O D 対 N O R) > 1) 、 1 4 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた ($\text{Log } 2$ 差 (N O D 対 N O R) < -1) 。これらのうち、 h s a - m i R - 1 2 0 2 、 - 9 3 4 、 及び - 6 6 3 が、 N O D では N O R より 5 倍を超えて高く発現した。

【 0 1 4 5 】

(表 4) N O D 及び N O R 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A 。 A V G 、 一 群の試料における発現の平均 ; S D 、 標準偏差。

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | NOR | | NOD 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1202 | 13.75 | 0.81 | 11.03 | 0.86 | 3.65E-03 | 2.71 | 6.6 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -0.51 | 1.01 | 5.57E-03 | 2.60 | 6.1 |
| hsa-miR-663 | 8.63 | 0.75 | 6.18 | 0.82 | 4.50E-03 | 2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-572 | 7.90 | 1.01 | 5.63 | 0.90 | 1.52E-02 | 2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-1300 | 7.80 | 0.79 | 5.66 | 1.41 | 3.82E-02 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.83 | 1.05 | 9.76 | 0.49 | 1.17E-02 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.72 | 0.30 | -0.35 | 0.70 | 1.66E-03 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-940 | 8.91 | 0.72 | 6.86 | 0.69 | 6.45E-03 | 2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | 0.42 | 0.97 | 9.81E-03 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-638 | 10.95 | 1.00 | 8.93 | 0.61 | 1.35E-02 | 2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-1909* | 2.64 | 0.78 | 0.62 | 0.25 | 2.69E-03 | 2.02 | 4.0 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 2.56 | 0.47 | 2.46E-03 | 1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-1225-5p | 11.79 | 0.95 | 9.85 | 0.45 | 1.00E-02 | 1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 2.76 | 0.59 | 3.67E-03 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-187* | 4.73 | 0.70 | 2.81 | 0.38 | 3.02E-03 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-198 | 4.90 | 0.65 | 2.98 | 0.64 | 5.61E-03 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-150* | 7.49 | 0.70 | 5.58 | 0.63 | 6.61E-03 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 5.14 | 0.80 | 7.72E-03 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | 2.26 | 1.24 | 3.00E-02 | 1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-134 | 8.00 | 0.93 | 6.13 | 0.47 | 1.16E-02 | 1.86 | 3.6 |

10

20

| miRNA | NOD | | NOR | | NOD 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | 2.11 | 0.89 | 1.20E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-623 | 4.95 | 0.55 | 3.09 | 0.84 | 1.00E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | 0.15 | 0.60 | 5.63E-03 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-1268 | 10.19 | 1.33 | 8.34 | 0.66 | 4.65E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | 0.88 | 1.01 | 2.22E-02 | 1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-566 | 3.15 | 0.92 | 1.31 | 0.55 | 1.40E-02 | 1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-1182 | 4.76 | 0.77 | 2.94 | 0.45 | 6.33E-03 | 1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | 0.10 | 0.88 | 1.22E-02 | 1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -0.08 | 0.59 | 4.27E-03 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | 1.16 | 0.73 | 1.42E-02 | 1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-659 | 5.53 | 0.63 | 3.79 | 0.65 | 8.34E-03 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-302c* | 1.62 | 0.71 | -0.10 | 0.48 | 6.98E-03 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 3.90 | 0.46 | 2.84E-03 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-371-5p | 6.14 | 0.47 | 4.45 | 0.52 | 2.97E-03 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-765 | 6.63 | 0.70 | 4.95 | 0.59 | 1.01E-02 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-188-5p | 7.46 | 0.63 | 5.77 | 0.44 | 4.60E-03 | 1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-575 | 10.16 | 0.66 | 8.50 | 0.60 | 9.92E-03 | 1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-610 | 4.46 | 0.57 | 2.80 | 0.72 | 1.13E-02 | 1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.60 | 0.65 | 5.95 | 0.48 | 6.56E-03 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 8.41 | 0.52 | 3.72E-03 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | 1.14 | 0.79 | 8.69E-03 | 1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 1.91 | 0.43 | 3.12E-03 | 1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 1.64 | 0.66 | 4.92E-03 | 1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-1321 | 3.74 | 0.75 | 2.13 | 1.05 | 4.68E-02 | 1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | 0.63 | 0.75 | 1.20E-02 | 1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-483-5p | 8.47 | 0.79 | 6.87 | 0.23 | 8.35E-03 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-127-5p | 8.12 | 0.52 | 7.36 | 0.45 | 2.53E-02 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-1183 | 6.22 | 0.69 | 4.64 | 0.50 | 9.83E-03 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 7.35 | 0.82 | 1.50E-02 | 1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | 0.19 | 0.61 | 5.55E-03 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 3.20 | 0.72 | 9.85E-03 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-1303 | 1.71 | 0.56 | 0.18 | 0.58 | 8.93E-03 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-640 | 1.49 | 0.46 | -0.04 | 0.54 | 4.90E-03 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 3.82 | 0.28 | 5.36E-03 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | 0.74 | 0.45 | 4.94E-03 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 2.26 | 0.47 | 4.41E-03 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 5.77 | 0.20 | 2.82E-03 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-1249 | 5.93 | 0.74 | 4.49 | 0.51 | 1.85E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-1291 | 2.48 | 0.82 | 1.45 | 0.57 | 2.45E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | 0.49 | 0.88 | 4.82E-02 | 1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 2.41 | 0.50 | 7.31E-03 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-525-5p | 2.15 | 0.49 | 0.77 | 0.60 | 1.16E-02 | 1.39 | 2.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | NOR | | NOD 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-125a-3p | 7.33 | 0.40 | 5.95 | 0.29 | 1.36E-03 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-622 | 5.23 | 0.37 | 3.86 | 0.82 | 2.20E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 2.26 | 0.34 | 5.85E-04 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 4.41 | 0.38 | 4.72E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-550 | 3.70 | 0.30 | 2.40 | 0.27 | 6.78E-04 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-769-3p | 3.34 | 0.64 | 2.04 | 0.20 | 8.01E-03 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-583 | 2.59 | 0.74 | 1.29 | 0.37 | 2.02E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 1.68 | 0.44 | 3.68E-03 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | 0.39 | 0.89 | 4.67E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-33b* | 4.27 | 0.51 | 3.00 | 0.35 | 5.89E-03 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-373* | 3.17 | 0.97 | 1.91 | 0.35 | 4.98E-02 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-877 | 4.47 | 0.65 | 3.24 | 0.44 | 2.00E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-557 | 6.23 | 0.77 | 5.01 | 0.53 | 4.06E-02 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-760 | 4.31 | 0.36 | 3.09 | 0.41 | 4.29E-03 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | 2.18 | 0.70 | 2.54E-02 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-614 | 2.05 | 0.67 | 0.86 | 0.38 | 2.09E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-602 | 3.88 | 0.51 | 2.69 | 0.44 | 1.22E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 4.33 | 0.26 | 3.25E-03 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-184 | 2.83 | 0.43 | 1.66 | 0.43 | 7.87E-03 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-298 | 1.93 | 0.38 | 0.75 | 0.85 | 4.40E-02 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 2.38 | 0.14 | 1.69E-03 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 2.28 | 0.77 | 3.62E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-296-5p | 4.51 | 0.68 | 3.44 | 0.22 | 2.50E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-518e* | 2.03 | 0.27 | 0.96 | 0.41 | 4.61E-03 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 2.99 | 0.39 | 6.73E-03 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-1539 | 2.93 | 0.48 | 1.88 | 0.41 | 1.51E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-194* | 1.50 | 0.63 | 0.45 | 0.25 | 2.09E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-340* | 3.30 | 0.54 | 4.31 | 0.21 | 1.29E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-10a | 7.62 | 0.10 | 8.66 | 0.40 | 2.48E-03 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-429 | 7.59 | 0.20 | 8.64 | 0.10 | 9.14E-05 | -1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-582-5p | 3.22 | 0.58 | 4.27 | 0.39 | 2.28E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-365 | 8.74 | 0.64 | 9.80 | 0.45 | 3.53E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-200a | 8.86 | 0.32 | 9.93 | 0.13 | 7.60E-04 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-148a | 10.18 | 0.47 | 11.27 | 0.26 | 6.55E-03 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-876-3p | 1.74 | 0.54 | 2.91 | 0.40 | 1.29E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-424 | 8.84 | 0.42 | 10.03 | 0.50 | 1.09E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-450a | 4.07 | 0.66 | 5.36 | 0.44 | 1.73E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-148a* | 0.37 | 0.58 | 1.75 | 0.37 | 6.80E-03 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 11.85 | 0.99 | 4.50E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 8.14 | 0.77 | 3.13E-02 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 5.26 | 0.67 | 2.23E-03 | -1.90 | 3.7 |

【 0 1 4 6 】

実施例 3 miRNA発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と濾胞腺腫を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計で415種類のヒトmiRNAがバックグランドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒトmiRNAの48%がアレイ上に存在していることを示している。濾胞腺腫試料では、合計で334種類のmiRNAがバックグランドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に39%のmiRNAが存在

10

20

30

40

50

していることを示している。

【 0 1 4 7 】

正常な試料と F A 試料の間では、合計で 1 1 4 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 5)。N O R と比較して F A では、これらのうち、6 種類の m i R N A の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log 2 差 (F A 対 N O R) 1)、且つ 7 9 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log 2 差 (F A 対 N O R) 1)。これらのうち、5 種類の m i R N A (h s a - m i R - 2 0 0 a、- 2 0 6、- 2 0 0 b、- 4 2 9、及び - 1 9 9 b - 5 p) が、F A では N O R よりも 1 0 ~ 2 0 倍高く発現し、6 種類の m i R N A (h s a - m i R - 2 0 0 b *、- 4 8 6 - 3 p、- 3 7 6 a、- 2 0 0 a *、- 3 7 6 c、及び - 3 8 1) の発現が F A 試料では N O R 試料よりも 5 分の 1 ~ 1 0 分の 1 に低下していた (表 5)。

【 0 1 4 8 】

(表 5) F A 及び N O R 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A。A V G、一群の試料における発現の平均；S D、標準偏差。

| miRNA | NOR | | FA | | FA 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-222 | 5.87 | 0.13 | 7.51 | 1.30 | 4.27E-02 | 1.63 | 3.10 |
| hsa-miR-182 | 2.28 | 0.58 | 3.85 | 1.11 | 3.85E-02 | 1.57 | 2.97 |
| hsa-miR-96 | 7.46 | 0.37 | 8.94 | 0.88 | 1.71E-02 | 1.48 | 2.79 |
| hsa-miR-1227 | 0.32 | 0.43 | 1.77 | 1.08 | 4.10E-02 | 1.45 | 2.73 |
| hsa-miR-182* | 0.03 | 0.20 | 1.08 | 0.53 | 7.55E-03 | 1.06 | 2.08 |
| hsa-miR-34a | 10.87 | 0.11 | 11.88 | 0.50 | 5.60E-03 | 1.01 | 2.01 |
| hsa-miR-1915 | 8.41 | 0.52 | 7.41 | 0.57 | 3.07E-02 | -1.00 | 2.00 |
| hsa-miR-30a* | 8.99 | 0.37 | 7.99 | 0.47 | 1.00E-02 | -1.00 | 2.00 |
| hsa-miR-128 | 7.50 | 0.42 | 6.49 | 0.63 | 2.97E-02 | -1.01 | 2.02 |
| hsa-miR-151-5p | 11.05 | 0.25 | 10.03 | 0.57 | 1.31E-02 | -1.02 | 2.03 |
| hsa-miR-20b | 8.20 | 0.29 | 7.17 | 0.76 | 3.85E-02 | -1.04 | 2.05 |
| hsa-miR-188-5p | 5.77 | 0.44 | 4.71 | 0.32 | 3.83E-03 | -1.06 | 2.09 |
| hsa-miR-95 | 8.36 | 0.53 | 7.29 | 0.74 | 4.68E-02 | -1.07 | 2.10 |
| hsa-miR-1207-5p | 9.76 | 0.49 | 8.69 | 0.76 | 4.59E-02 | -1.07 | 2.10 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.85 | 0.45 | 8.71 | 0.57 | 1.40E-02 | -1.14 | 2.20 |
| hsa-miR-30b | 12.22 | 0.28 | 11.09 | 0.62 | 1.17E-02 | -1.14 | 2.20 |
| hsa-miR-137 | 1.01 | 0.78 | -0.13 | 0.61 | 4.26E-02 | -1.14 | 2.21 |
| hsa-miR-30c-2* | 6.15 | 0.27 | 5.00 | 0.53 | 6.12E-03 | -1.15 | 2.21 |

| miRNA | NOR | | FA | | FA 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-610 | 2.80 | 0.72 | 1.65 | 0.67 | 4.30E-02 | -1.15 | 2.22 |
| hsa-miR-455-3p | 6.91 | 0.12 | 5.74 | 0.95 | 4.64E-02 | -1.17 | 2.25 |
| hsa-miR-338-3p | 7.41 | 0.48 | 6.20 | 0.59 | 1.31E-02 | -1.21 | 2.32 |
| hsa-miR-432 | 2.98 | 0.71 | 1.76 | 0.66 | 3.21E-02 | -1.22 | 2.34 |
| hsa-miR-10b* | 3.27 | 0.63 | 2.05 | 0.49 | 1.35E-02 | -1.23 | 2.34 |
| hsa-miR-136 | 3.60 | 0.47 | 2.33 | 0.52 | 6.55E-03 | -1.27 | 2.41 |
| hsa-miR-26b | 12.58 | 0.26 | 11.30 | 0.54 | 3.67E-03 | -1.28 | 2.42 |
| hsa-miR-516b | 1.14 | 0.79 | -0.14 | 0.79 | 4.63E-02 | -1.28 | 2.43 |
| hsa-miR-601 | 3.90 | 0.46 | 2.62 | 0.55 | 7.22E-03 | -1.28 | 2.43 |
| hsa-miR-130a | 11.60 | 0.31 | 10.32 | 0.86 | 2.59E-02 | -1.29 | 2.44 |
| hsa-miR-939 | 7.35 | 0.82 | 6.06 | 0.56 | 2.66E-02 | -1.29 | 2.44 |
| hsa-miR-154* | 2.47 | 0.92 | 1.17 | 0.72 | 4.83E-02 | -1.30 | 2.46 |
| hsa-miR-493* | 2.96 | 0.54 | 1.66 | 0.68 | 1.76E-02 | -1.30 | 2.46 |
| hsa-miR-299-3p | 1.65 | 0.31 | 0.33 | 0.73 | 1.23E-02 | -1.32 | 2.49 |
| hsa-miR-20a* | 4.96 | 0.36 | 3.60 | 0.59 | 5.18E-03 | -1.35 | 2.56 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.37 | 1.12 | 2.00 | 0.46 | 3.93E-02 | -1.37 | 2.59 |
| hsa-miR-135a* | 5.11 | 0.38 | 3.73 | 0.52 | 3.00E-03 | -1.39 | 2.61 |
| hsa-miR-455-5p | 4.70 | 0.09 | 3.31 | 1.14 | 4.77E-02 | -1.39 | 2.62 |
| hsa-miR-659 | 3.79 | 0.65 | 2.36 | 0.93 | 3.69E-02 | -1.42 | 2.68 |
| hsa-miR-150* | 5.58 | 0.63 | 4.08 | 0.64 | 9.64E-03 | -1.50 | 2.83 |
| hsa-miR-671-5p | 5.77 | 0.20 | 4.25 | 0.59 | 1.75E-03 | -1.52 | 2.87 |
| hsa-miR-1915* | 0.74 | 0.45 | -0.82 | 1.08 | 3.14E-02 | -1.56 | 2.95 |
| hsa-miR-223 | 10.86 | 0.87 | 9.28 | 0.97 | 3.90E-02 | -1.58 | 2.98 |
| hsa-miR-877 | 3.24 | 0.44 | 1.65 | 1.12 | 3.34E-02 | -1.59 | 3.01 |
| hsa-miR-154 | 3.92 | 0.39 | 2.33 | 0.87 | 1.21E-02 | -1.59 | 3.01 |
| hsa-miR-1208 | 2.84 | 0.36 | 1.22 | 0.79 | 7.05E-03 | -1.62 | 3.07 |
| hsa-miR-639 | 0.53 | 1.01 | -1.10 | 0.71 | 2.51E-02 | -1.63 | 3.09 |
| hsa-miR-630 | 6.04 | 0.36 | 4.40 | 0.94 | 1.33E-02 | -1.64 | 3.13 |
| hsa-miR-214* | 4.54 | 0.23 | 2.90 | 0.79 | 5.39E-03 | -1.64 | 3.13 |
| hsa-miR-1321 | 2.13 | 1.05 | 0.48 | 0.58 | 1.97E-02 | -1.65 | 3.13 |
| hsa-miR-218 | 8.86 | 0.27 | 7.21 | 0.99 | 1.52E-02 | -1.65 | 3.15 |
| hsa-miR-1202 | 11.03 | 0.86 | 9.38 | 0.66 | 1.30E-02 | -1.66 | 3.16 |
| hsa-miR-299-5p | 3.80 | 0.43 | 2.13 | 1.01 | 1.89E-02 | -1.66 | 3.17 |
| hsa-miR-936 | 2.56 | 0.47 | 0.89 | 1.06 | 2.28E-02 | -1.67 | 3.18 |
| hsa-miR-654-3p | 3.97 | 0.25 | 2.28 | 1.11 | 2.18E-02 | -1.68 | 3.21 |
| hsa-miR-210 | 6.28 | 0.41 | 4.60 | 1.04 | 1.93E-02 | -1.69 | 3.22 |
| hsa-miR-663 | 6.18 | 0.82 | 4.45 | 1.10 | 3.52E-02 | -1.73 | 3.31 |
| hsa-miR-127-3p | 5.22 | 0.57 | 3.44 | 1.00 | 1.62E-02 | -1.78 | 3.43 |
| hsa-miR-495 | 3.64 | 0.76 | 1.86 | 0.95 | 1.87E-02 | -1.78 | 3.43 |
| hsa-miR-411 | 2.19 | 0.44 | 0.40 | 1.22 | 2.83E-02 | -1.79 | 3.45 |
| hsa-miR-337-5p | 3.33 | 0.35 | 1.52 | 0.79 | 3.90E-03 | -1.82 | 3.52 |
| hsa-miR-483-5p | 6.87 | 0.23 | 5.02 | 0.82 | 3.40E-03 | -1.86 | 3.62 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | FA | | FA 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-193b | 8.34 | 0.80 | 6.47 | 1.01 | 2.02E-02 | -1.86 | 3.64 |
| hsa-miR-1471 | 4.55 | 0.27 | 2.62 | 1.29 | 2.29E-02 | -1.93 | 3.80 |
| hsa-miR-765 | 4.95 | 0.59 | 3.01 | 1.05 | 1.37E-02 | -1.93 | 3.82 |
| hsa-miR-198 | 2.98 | 0.64 | 1.05 | 0.66 | 3.00E-03 | -1.94 | 3.83 |
| hsa-miR-199a-5p | 10.41 | 0.25 | 8.46 | 0.81 | 2.53E-03 | -1.95 | 3.86 |
| hsa-miR-187* | 2.81 | 0.38 | 0.84 | 1.40 | 3.15E-02 | -1.96 | 3.90 |
| hsa-miR-377 | 4.48 | 0.60 | 2.50 | 1.15 | 1.73E-02 | -1.98 | 3.96 |
| hsa-miR-199a-3p | 12.04 | 0.17 | 10.02 | 0.83 | 2.12E-03 | -2.01 | 4.04 |
| hsa-miR-1182 | 2.94 | 0.45 | 0.89 | 0.88 | 3.83E-03 | -2.06 | 4.16 |
| hsa-miR-1246 | 9.20 | 0.88 | 7.09 | 1.23 | 2.40E-02 | -2.11 | 4.30 |
| hsa-miR-379 | 3.13 | 0.51 | 1.02 | 0.89 | 4.16E-03 | -2.11 | 4.31 |
| hsa-miR-214 | 9.59 | 0.15 | 7.46 | 0.79 | 1.22E-03 | -2.13 | 4.39 |
| hsa-miR-499-5p | 5.78 | 1.61 | 3.65 | 0.86 | 3.72E-02 | -2.13 | 4.39 |
| hsa-miR-136* | 3.09 | 0.50 | 0.94 | 1.05 | 7.30E-03 | -2.16 | 4.46 |
| hsa-miR-381 | 4.34 | 0.54 | 1.97 | 1.13 | 6.47E-03 | -2.37 | 5.18 |
| hsa-miR-376c | 6.27 | 0.41 | 3.88 | 1.05 | 3.81E-03 | -2.39 | 5.24 |
| hsa-miR-200a* | 4.59 | 0.21 | 2.10 | 1.76 | 2.75E-02 | -2.49 | 5.61 |
| hsa-miR-376a | 5.80 | 0.39 | 3.25 | 1.14 | 3.94E-03 | -2.55 | 5.87 |
| hsa-miR-486-3p | 2.60 | 1.12 | -0.11 | 1.75 | 3.23E-02 | -2.70 | 6.51 |
| hsa-miR-200b* | 5.18 | 0.30 | 2.47 | 2.18 | 4.45E-02 | -2.72 | 6.57 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.67 | 0.16 | 5.87 | 1.73 | 3.51E-03 | -3.79 | 13.87 |
| hsa-miR-429 | 8.64 | 0.10 | 4.75 | 3.02 | 3.90E-02 | -3.89 | 14.80 |
| hsa-miR-200b | 11.06 | 0.20 | 7.16 | 3.18 | 4.65E-02 | -3.89 | 14.87 |
| hsa-miR-206 | 3.86 | 3.71 | -0.30 | 1.16 | 4.71E-02 | -4.17 | 17.96 |
| hsa-miR-200a | 9.93 | 0.13 | 5.59 | 3.11 | 2.85E-02 | -4.34 | 20.18 |

【 0 1 4 9 】

実施例 4 m i R N A 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と甲状腺濾胞癌を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計で 4 1 5 種類のヒト m i R N A がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト m i R N A の 4 8 % がアレイ上に存在していることを示している。甲状腺濾胞癌試料では、合計で 3 5 3 種類の m i R N A がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 4 1 % の m i R N A が存在していることを示している。

【 0 1 5 0 】

正常な試料と濾胞癌試料の間では、合計で 1 0 0 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 6)。NOR と比較して FTC では、これらのうち、1 3 種類の m i R N A の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log 2 差 (FTC 対 NOR) 1)、3 6 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log 2 差 (FTC 対 NOR) 1)。これらのうち、8 種類の m i R N A (hsa-miR-375、-200a、-200b、-429、-873、-200b*、-199b-5p、及び -200a*) の発現が、FTC 試料では NOR 試料よりも 5 分の 1 ~ 1 0 分の 1 に低下していた (表 6)。

【 0 1 5 1 】

(表 6) FTC 及び NOR 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | NOR | | FTC | | FTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-182 | 2.28 | 0.58 | 4.50 | 1.38 | 2.02E-02 | 2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-96 | 7.46 | 0.37 | 9.53 | 1.14 | 1.06E-02 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-183* | 0.43 | 0.40 | 2.14 | 1.17 | 2.78E-02 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-1274a | 6.64 | 1.28 | 8.23 | 0.72 | 4.99E-02 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-183 | 6.09 | 0.54 | 7.67 | 1.17 | 4.18E-02 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1274b | 10.21 | 1.23 | 11.77 | 0.70 | 4.80E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-720 | 11.85 | 0.99 | 13.21 | 0.64 | 4.07E-02 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-1260 | 8.14 | 0.77 | 9.49 | 0.60 | 2.05E-02 | 1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-181a* | 3.51 | 0.54 | 4.80 | 0.73 | 2.23E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-34a | 10.87 | 0.11 | 12.03 | 0.62 | 8.67E-03 | 1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-222* | -1.15 | 0.34 | -0.04 | 0.74 | 2.86E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-182* | 0.03 | 0.20 | 1.12 | 0.70 | 1.95E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-21 | 13.52 | 0.47 | 14.52 | 0.58 | 2.74E-02 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-let-7g* | -0.08 | 0.50 | -1.09 | 0.50 | 1.98E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-595 | 1.19 | 0.38 | 0.18 | 0.21 | 1.35E-03 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-1308 | 8.98 | 0.67 | 7.97 | 0.57 | 4.49E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-452 | 4.97 | 0.26 | 3.94 | 0.77 | 3.95E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-143 | 8.85 | 0.35 | 7.81 | 0.76 | 4.12E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-365 | 9.80 | 0.45 | 8.76 | 0.49 | 1.34E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-363 | 6.85 | 0.30 | 5.78 | 0.59 | 1.31E-02 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-218 | 8.86 | 0.27 | 7.78 | 0.57 | 1.03E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-145* | 6.15 | 0.36 | 5.06 | 0.76 | 3.38E-02 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-10a* | 1.64 | 0.08 | 0.55 | 0.39 | 9.90E-04 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-23b* | 3.98 | 0.18 | 2.87 | 0.81 | 3.37E-02 | -1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-193a-5p | 6.04 | 0.25 | 4.90 | 0.52 | 5.20E-03 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-224 | 5.97 | 0.07 | 4.74 | 0.67 | 8.56E-03 | -1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-487a | 0.85 | 0.93 | -0.49 | 0.56 | 3.13E-02 | -1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-145 | 11.11 | 0.39 | 9.75 | 0.89 | 2.61E-02 | -1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-490-5p | 2.28 | 0.77 | 0.89 | 0.77 | 3.23E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-154 | 3.92 | 0.39 | 2.45 | 1.01 | 3.00E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-451 | 15.49 | 0.22 | 14.03 | 1.07 | 3.22E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-100 | 12.09 | 0.35 | 10.62 | 0.75 | 8.97E-03 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-1246 | 9.20 | 0.88 | 7.69 | 0.96 | 4.51E-02 | -1.51 | 2.9 |
| hsa-miR-139-5p | 6.80 | 0.26 | 5.29 | 1.11 | 3.35E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-199a-3p | 12.04 | 0.17 | 10.44 | 1.29 | 4.63E-02 | -1.59 | 3.0 |

10

20

30

| miRNA | NOR | | FTC | | FTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-486-5p | 8.85 | 0.51 | 7.25 | 0.96 | 2.05E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-876-3p | 2.91 | 0.40 | 1.27 | 0.55 | 1.60E-03 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-138 | 6.63 | 0.55 | 4.85 | 1.20 | 3.00E-02 | -1.78 | 3.4 |
| hsa-miR-214 | 9.59 | 0.15 | 7.78 | 1.27 | 2.68E-02 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-486-3p | 2.60 | 1.12 | 0.61 | 0.84 | 1.82E-02 | -1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-10a | 8.66 | 0.40 | 6.67 | 1.02 | 8.21E-03 | -1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-200a* | 4.59 | 0.21 | 2.23 | 1.29 | 9.07E-03 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.67 | 0.16 | 7.23 | 1.94 | 4.28E-02 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-200b* | 5.18 | 0.30 | 2.61 | 1.38 | 8.66E-03 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-873 | 4.26 | 0.29 | 1.64 | 1.40 | 8.29E-03 | -2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-429 | 8.64 | 0.10 | 5.86 | 2.18 | 4.08E-02 | -2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-200b | 11.06 | 0.20 | 8.28 | 1.82 | 1.99E-02 | -2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-200a | 9.93 | 0.13 | 7.09 | 2.00 | 2.70E-02 | -2.84 | 7.2 |
| hsa-miR-375 | 4.86 | 1.12 | 1.85 | 2.10 | 3.74E-02 | -3.01 | 8.0 |

【 0 1 5 2 】

実施例 5 miRNA 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と甲状腺乳頭癌を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計で 415 種類のヒト miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト miRNA の 48% がアレイ上に存在していることを示している。甲状腺乳頭癌試料では、合計で 354 種類の miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 41% の miRNA が存在していることを示している。

【 0 1 5 3 】

正常な試料と乳頭癌試料の間では、合計で 219 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 7)。NOR と比較して PTC では、これらのうち、22 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log2 差 (PTC 対 NOR) 1)、121 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (PTC 対 NOR) -1)。これらのうち、hsa-miR-146b-5p の発現が PTC 試料では 110 倍を超えて増加し; 5 種類の miRNA (hsa-miR-551b、-146b-3p、-222、-221、及び -221*) の発現が PTC 試料では 10 ~ 30 倍増加し、3 種類の miRNA (hsa-miR-31*、-31、及び -21) の発現が PTC 試料では 5 ~ 10 倍増加していた。PTC 試料では、PTC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のうち、6 種類の miRNA (hsa-miR-1、-7、-206、-7、-2*、-873、及び -204) の発現が 10 分の 1 ~ 20 分に低下し、13 種類の miRNA の発現が 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

【 0 1 5 4 】

(表 7) PTC 及び NOR 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | NOR | | PTC | | NOR 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1 | 9.59 | 3.43 | 5.41 | 1.45 | 4.14E-02 | 4.18 | 18.2 |
| hsa-miR-7 | 11.38 | 0.51 | 7.30 | 1.72 | 2.70E-03 | 4.08 | 16.9 |
| hsa-miR-206 | 3.86 | 3.71 | -0.07 | 0.40 | 4.79E-02 | 3.93 | 15.2 |
| hsa-miR-7-2* | 4.72 | 0.59 | 1.08 | 1.28 | 1.21E-03 | 3.65 | 12.5 |
| hsa-miR-873 | 4.26 | 0.29 | 0.81 | 0.78 | 7.17E-05 | 3.45 | 10.9 |
| hsa-miR-204 | 8.70 | 0.83 | 5.26 | 0.80 | 4.03E-04 | 3.45 | 10.9 |
| hsa-miR-631 | 2.11 | 0.89 | -0.92 | 0.83 | 1.12E-03 | 3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-92b* | 1.01 | 2.20 | -1.87 | 0.74 | 2.71E-02 | 2.88 | 7.4 |
| hsa-miR-486-5p | 8.85 | 0.51 | 6.05 | 0.90 | 9.11E-04 | 2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-144 | 8.24 | 0.32 | 5.48 | 1.15 | 2.51E-03 | 2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-765 | 4.95 | 0.59 | 2.28 | 0.68 | 4.49E-04 | 2.67 | 6.4 |
| hsa-miR-451 | 15.49 | 0.22 | 12.86 | 0.80 | 4.10E-04 | 2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-144* | 6.62 | 0.32 | 4.08 | 0.88 | 9.59E-04 | 2.54 | 5.8 |
| hsa-miR-876-3p | 2.91 | 0.40 | 0.41 | 0.55 | 1.24E-04 | 2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-486-3p | 2.60 | 1.12 | 0.10 | 1.00 | 9.44E-03 | 2.50 | 5.7 |
| hsa-miR-149* | 2.76 | 0.59 | 0.27 | 0.56 | 3.42E-04 | 2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-659 | 3.79 | 0.65 | 1.42 | 0.91 | 3.34E-03 | 2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-483-5p | 6.87 | 0.23 | 4.52 | 0.79 | 7.40E-04 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-1246 | 9.20 | 0.88 | 6.87 | 1.37 | 2.19E-02 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-648 | 2.26 | 1.24 | -0.03 | 0.72 | 1.00E-02 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-1182 | 2.94 | 0.45 | 0.68 | 0.68 | 7.17E-04 | 2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-1471 | 4.55 | 0.27 | 2.31 | 0.52 | 1.15E-04 | 2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-936 | 2.56 | 0.47 | 0.34 | 0.48 | 2.16E-04 | 2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-1915* | 0.74 | 0.45 | -1.44 | 0.82 | 2.19E-03 | 2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-1300 | 5.66 | 1.41 | 3.48 | 0.76 | 2.05E-02 | 2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-363 | 6.85 | 0.30 | 4.69 | 0.85 | 2.01E-03 | 2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-198 | 2.98 | 0.64 | 0.85 | 0.77 | 2.99E-03 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-663 | 6.18 | 0.82 | 4.09 | 0.76 | 5.54E-03 | 2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-499-5p | 5.78 | 1.61 | 3.72 | 0.45 | 2.79E-02 | 2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-623 | 3.09 | 0.84 | 1.05 | 1.06 | 1.64E-02 | 2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-630 | 6.04 | 0.36 | 4.01 | 1.11 | 1.01E-02 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-1183 | 4.64 | 0.50 | 2.62 | 0.61 | 1.04E-03 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-671-5p | 5.77 | 0.20 | 3.74 | 0.72 | 1.04E-03 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-1202 | 11.03 | 0.86 | 9.02 | 0.95 | 1.31E-02 | 2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-138 | 6.63 | 0.55 | 4.62 | 1.08 | 1.19E-02 | 2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-187* | 2.81 | 0.38 | 0.80 | 0.86 | 3.72E-03 | 2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-422a | 2.78 | 0.27 | 0.82 | 1.09 | 1.04E-02 | 1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-1321 | 2.13 | 1.05 | 0.17 | 0.39 | 5.88E-03 | 1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.37 | 1.12 | 1.43 | 0.65 | 1.34E-02 | 1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-1228* | 0.49 | 0.88 | -1.42 | 0.60 | 5.86E-03 | 1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-1469 | 2.18 | 0.70 | 0.27 | 1.30 | 3.42E-02 | 1.91 | 3.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | PTC | | NOR 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-493 | 1.16 | 0.73 | -0.73 | 0.79 | 7.59E-03 | 1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.67 | 0.16 | 7.78 | 1.31 | 2.61E-02 | 1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-1909* | 0.62 | 0.25 | -1.25 | 0.45 | 1.54E-04 | 1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-583 | 1.29 | 0.37 | -0.56 | 0.48 | 4.00E-04 | 1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-1291 | 1.56 | 0.68 | -0.24 | 0.49 | 2.41E-03 | 1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-877 | 3.24 | 0.44 | 1.45 | 1.15 | 2.28E-02 | 1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-1268 | 8.34 | 0.66 | 6.57 | 0.52 | 2.81E-03 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-145 | 11.11 | 0.39 | 9.37 | 0.28 | 1.05E-04 | 1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-152 | 7.88 | 0.23 | 6.19 | 0.48 | 3.69E-04 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.95 | 0.48 | 4.26 | 0.47 | 1.11E-03 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-150* | 5.58 | 0.63 | 3.89 | 0.62 | 5.16E-03 | 1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-373* | 1.91 | 0.35 | 0.24 | 0.68 | 3.14E-03 | 1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-371-5p | 4.45 | 0.52 | 2.81 | 0.43 | 1.24E-03 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-365 | 9.80 | 0.45 | 8.16 | 0.64 | 3.40E-03 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-345 | 4.50 | 0.63 | 2.86 | 0.49 | 3.03E-03 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-638 | 8.93 | 0.61 | 7.32 | 0.50 | 3.27E-03 | 1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-1180 | 2.38 | 0.14 | 0.78 | 0.98 | 1.52E-02 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-939 | 7.35 | 0.82 | 5.75 | 0.45 | 7.25E-03 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-381 | 4.34 | 0.54 | 2.75 | 1.08 | 3.15E-02 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-526b | 1.91 | 0.43 | 0.32 | 0.75 | 7.06E-03 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-145* | 6.15 | 0.36 | 4.58 | 0.41 | 4.99E-04 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.85 | 0.45 | 8.28 | 0.48 | 1.56E-03 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-134 | 6.13 | 0.47 | 4.56 | 0.60 | 3.81E-03 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-1207-5p | 9.76 | 0.49 | 8.19 | 0.66 | 5.75E-03 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-1308 | 8.98 | 0.67 | 7.42 | 0.76 | 1.50E-02 | 1.56 | 2.9 |
| hsa-miR-148a* | 1.75 | 0.37 | 0.21 | 0.94 | 1.80E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-572 | 5.63 | 0.90 | 4.08 | 0.45 | 1.20E-02 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-298 | 0.75 | 0.85 | -0.78 | 0.66 | 1.81E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-143 | 8.85 | 0.35 | 7.32 | 0.28 | 1.67E-04 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-566 | 1.31 | 0.55 | -0.20 | 0.64 | 6.95E-03 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-135a* | 5.11 | 0.38 | 3.61 | 0.32 | 3.36E-04 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-1203 | 0.42 | 0.97 | -1.06 | 0.52 | 2.10E-02 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-138-1* | -0.09 | 1.17 | -1.55 | 0.61 | 4.52E-02 | 1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-622 | 3.86 | 0.82 | 2.40 | 0.69 | 2.31E-02 | 1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-195* | 1.65 | 0.33 | 0.21 | 0.87 | 1.73E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-214 | 9.59 | 0.15 | 8.16 | 0.85 | 1.33E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-652 | 6.64 | 0.19 | 5.22 | 0.29 | 6.92E-05 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-886-5p | -0.28 | 1.12 | -1.68 | 0.30 | 2.98E-02 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-584 | 3.41 | 0.30 | 2.03 | 0.45 | 1.15E-03 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-329 | 1.45 | 0.43 | 0.08 | 0.64 | 8.19E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-299-5p | 3.80 | 0.43 | 2.45 | 0.92 | 3.16E-02 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-518a-5p | 0.89 | 0.75 | -0.45 | 0.45 | 1.23E-02 | 1.34 | 2.5 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | PTC | | NOR 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-934 | -0.51 | 1.01 | -1.85 | 0.68 | 4.92E-02 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-490-3p | 0.19 | 0.61 | -1.13 | 0.67 | 1.82E-02 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-1915 | 8.41 | 0.52 | 7.09 | 0.28 | 1.76E-03 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-193b | 8.34 | 0.80 | 7.03 | 0.79 | 4.44E-02 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-129-5p | 1.45 | 0.57 | 0.15 | 0.60 | 1.27E-02 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-10a | 8.66 | 0.40 | 7.36 | 0.58 | 6.93E-03 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-370 | 2.41 | 0.50 | 1.11 | 0.79 | 2.49E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-411 | 2.19 | 0.44 | 0.89 | 0.65 | 1.16E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-193b* | 4.44 | 0.44 | 3.15 | 0.31 | 1.24E-03 | 1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-139-5p | 6.80 | 0.26 | 5.51 | 0.53 | 3.02E-03 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-126* | 6.87 | 0.34 | 5.58 | 0.62 | 7.53E-03 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-601 | 3.90 | 0.46 | 2.62 | 0.73 | 1.87E-02 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-662 | 2.26 | 0.34 | 0.98 | 0.16 | 1.47E-04 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-148b | 9.01 | 0.40 | 7.77 | 0.67 | 1.46E-02 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-498 | 2.26 | 0.47 | 1.03 | 0.60 | 1.18E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-148a | 11.27 | 0.26 | 10.07 | 0.84 | 2.97E-02 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-516b | 1.14 | 0.79 | -0.04 | 0.28 | 1.67E-02 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-617 | 1.64 | 0.66 | 0.47 | 0.50 | 1.86E-02 | 1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-490-5p | 2.28 | 0.77 | 1.10 | 0.47 | 2.58E-02 | 1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-485-3p | 0.94 | 0.89 | -0.23 | 0.51 | 4.11E-02 | 1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-518c* | 0.63 | 0.75 | -0.49 | 0.55 | 3.58E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-199a-5p | 10.41 | 0.25 | 9.29 | 0.76 | 2.80E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-616 | -0.08 | 0.59 | -1.19 | 0.58 | 2.53E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-640 | -0.04 | 0.54 | -1.15 | 0.15 | 2.86E-03 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-188-5p | 5.77 | 0.44 | 4.66 | 0.39 | 4.83E-03 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-30c | 11.51 | 0.24 | 10.41 | 0.58 | 1.01E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-501-3p | 3.91 | 0.68 | 2.83 | 0.27 | 1.34E-02 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-34c-3p | -0.35 | 0.70 | -1.42 | 0.20 | 1.32E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-887 | 3.89 | 0.46 | 2.82 | 0.46 | 1.02E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-199a-3p | 12.04 | 0.17 | 10.98 | 0.71 | 2.31E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-557 | 5.01 | 0.53 | 3.95 | 0.56 | 2.36E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-29b-2* | 2.05 | 0.28 | 0.99 | 0.44 | 4.23E-03 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-497 | 9.77 | 0.27 | 8.74 | 0.47 | 6.23E-03 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-1910 | -0.88 | 0.50 | -1.90 | 0.24 | 4.81E-03 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-124 | 0.64 | 0.46 | -0.38 | 0.31 | 5.68E-03 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-654-5p | 2.99 | 0.39 | 1.98 | 0.52 | 1.46E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-130b | 7.56 | 0.39 | 6.55 | 0.21 | 1.54E-03 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-195 | 11.57 | 0.26 | 10.57 | 0.40 | 3.44E-03 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-892b | 4.74 | 0.18 | 5.77 | 0.82 | 4.49E-02 | -1.04 | 2.0 |
| hsa-miR-34b* | 6.54 | 0.12 | 7.62 | 0.54 | 6.35E-03 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-1305 | 7.19 | 0.23 | 8.28 | 0.53 | 6.82E-03 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-15a | 10.87 | 0.25 | 12.01 | 0.32 | 6.19E-04 | -1.14 | 2.2 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | PTC | | NOR 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-181a | 10.09 | 0.53 | 11.28 | 0.33 | 4.32E-03 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-503 | 4.49 | 0.24 | 5.74 | 0.81 | 2.20E-02 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-34a* | 3.71 | 0.15 | 5.07 | 0.21 | 1.22E-05 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-181b | 8.08 | 0.58 | 9.59 | 0.52 | 4.57E-03 | -1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-222* | -1.15 | 0.34 | 0.46 | 0.73 | 4.92E-03 | -1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-181a-2* | 4.53 | 0.63 | 6.23 | 0.66 | 5.62E-03 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-34a | 10.87 | 0.11 | 12.59 | 0.24 | 3.29E-06 | -1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-375 | 4.86 | 1.12 | 6.74 | 1.20 | 4.70E-02 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-514 | 0.86 | 0.32 | 2.93 | 0.86 | 2.70E-03 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-21 | 13.52 | 0.47 | 15.85 | 0.45 | 1.36E-04 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-31 | 7.66 | 0.63 | 10.14 | 0.64 | 6.61E-04 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-31* | 6.00 | 0.62 | 8.58 | 0.56 | 3.21E-04 | -2.57 | 6.0 |
| hsa-miR-221* | 5.03 | 0.35 | 8.71 | 0.86 | 9.54E-05 | -3.68 | 12.9 |
| hsa-miR-221 | 6.75 | 0.27 | 10.60 | 0.73 | 2.24E-05 | -3.85 | 14.4 |
| hsa-miR-222 | 5.87 | 0.13 | 10.25 | 0.58 | 1.75E-06 | -4.37 | 20.7 |
| hsa-miR-146b-3p | -0.93 | 0.25 | 3.73 | 1.12 | 8.80E-05 | -4.65 | 25.2 |
| hsa-miR-551b | 5.24 | 0.48 | 9.98 | 0.58 | 3.63E-06 | -4.74 | 26.7 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.54 | 0.54 | 14.41 | 0.92 | 3.58E-06 | -6.87 | 116.6 |

10

20

【 0 1 5 5 】

実施例 6 miRNA 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と乳頭甲状腺癌濾胞型を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計で 415 種類のヒト miRNA がバックグランドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト miRNA の 48 % がアレイ上に存在していることを示している。甲状腺乳頭癌濾胞型の試料では、合計で 346 種類の miRNA がバックグランドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 40 % の miRNA が存在していることを示している。

【 0 1 5 6 】

30

正常な試料と乳頭癌濾胞型の試料の間では、合計で 126 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$)。NOR と比較して FVPTC では、これらのうち、14 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log_2 差 (FVPTC 対 NOR) > 1)、50 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log_2 差 (FVPTC 対 NOR) < -1) (表 8)。FVPTC 試料では、これらのうち、hsa-miR-146b-5p の発現が 50 倍増加し、hsa-miR-222、-551b、-221、及び -146b-3p の発現が FVPTC 試料で 10 ~ 14 倍増加し、hsa-miR-221*、-31*、及び -31 の発現が FVPTC 試料で 5 ~ 10 倍増加していた。FVPTC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のうち、hsa-miR-7 及び -873 の FVPTC 試料中の発現が 10 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下し、hsa-miR-204、-7-2*、及び -199b-5p の FVPTC 試料中の発現が 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

40

【 0 1 5 7 】

(表 8) FVPTC 試料と NOR 試料との間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | NOR | | FVPTC | | FVPTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-146b-5p | 7.54 | 0.54 | 13.20 | 1.09 | 8.62E-05 | 5.66 | 50.5 |
| hsa-miR-222 | 5.87 | 0.13 | 9.66 | 0.79 | 7.99E-05 | 3.79 | 13.8 |
| hsa-miR-551b | 5.24 | 0.48 | 8.99 | 0.76 | 1.64E-04 | 3.75 | 13.4 |
| hsa-miR-221 | 6.75 | 0.27 | 10.19 | 0.98 | 5.17E-04 | 3.44 | 10.9 |
| hsa-miR-146b-3p | -0.93 | 0.25 | 2.46 | 1.30 | 2.17E-03 | 3.39 | 10.5 |
| hsa-miR-221* | 5.03 | 0.35 | 8.06 | 0.85 | 5.98E-04 | 3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-31* | 6.00 | 0.62 | 8.47 | 1.06 | 6.94E-03 | 2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-31 | 7.66 | 0.63 | 10.06 | 1.12 | 9.65E-03 | 2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-222* | -1.15 | 0.34 | 0.85 | 0.42 | 3.21E-04 | 2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-503 | 4.49 | 0.24 | 6.07 | 1.04 | 2.58E-02 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-34a | 10.87 | 0.11 | 12.33 | 0.27 | 5.15E-05 | 1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-21 | 13.52 | 0.47 | 14.94 | 0.64 | 1.18E-02 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-181b | 8.08 | 0.58 | 9.48 | 0.84 | 3.36E-02 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-34a* | 3.71 | 0.15 | 4.76 | 0.31 | 8.68E-04 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-29c* | 7.86 | 0.25 | 6.86 | 0.34 | 3.09E-03 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-30c | 11.51 | 0.24 | 10.51 | 0.51 | 1.21E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-210 | 6.28 | 0.41 | 5.26 | 0.39 | 1.12E-02 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-362-3p | 6.25 | 0.35 | 5.23 | 0.41 | 8.68E-03 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-193b* | 4.44 | 0.44 | 3.41 | 0.46 | 1.75E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-532-3p | 6.16 | 0.20 | 5.10 | 0.09 | 5.91E-05 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-136 | 3.60 | 0.47 | 2.50 | 0.44 | 1.41E-02 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-199a-5p | 10.41 | 0.25 | 9.31 | 0.27 | 1.03E-03 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-455-5p | 4.70 | 0.09 | 3.57 | 0.63 | 1.21E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-214 | 9.59 | 0.15 | 8.46 | 0.48 | 3.98E-03 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-377 | 4.48 | 0.60 | 3.32 | 0.35 | 1.54E-02 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-329 | 1.45 | 0.43 | 0.28 | 0.26 | 3.62E-03 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-495 | 3.64 | 0.76 | 2.45 | 0.45 | 3.56E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-199a-3p | 12.04 | 0.17 | 10.82 | 0.41 | 1.50E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-369-5p | 2.10 | 0.30 | 0.89 | 0.48 | 5.32E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-652 | 6.64 | 0.19 | 5.43 | 0.43 | 2.14E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-139-5p | 6.80 | 0.26 | 5.57 | 0.68 | 1.51E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-214* | 4.54 | 0.23 | 3.31 | 0.30 | 5.87E-04 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-148a | 11.27 | 0.26 | 10.02 | 0.33 | 9.76E-04 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-148a* | 1.75 | 0.37 | 0.48 | 0.48 | 5.82E-03 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-22* | 5.56 | 0.65 | 4.29 | 0.52 | 2.22E-02 | -1.28 | 2.4 |

10

20

30

| miRNA | NOR | | FVPTC | | FVPTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-143 | 8.85 | 0.35 | 7.56 | 0.83 | 2.92E-02 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-337-5p | 3.33 | 0.35 | 2.04 | 0.52 | 6.37E-03 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-145 | 11.11 | 0.39 | 9.81 | 0.83 | 3.00E-02 | -1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-144 | 8.24 | 0.32 | 6.93 | 0.46 | 3.39E-03 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-144* | 6.62 | 0.32 | 5.25 | 1.07 | 4.89E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-154 | 3.92 | 0.39 | 2.54 | 0.38 | 2.26E-03 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-379 | 3.13 | 0.51 | 1.74 | 0.86 | 3.16E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-345 | 4.50 | 0.63 | 3.11 | 0.68 | 2.39E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-376c | 6.27 | 0.41 | 4.84 | 0.47 | 3.70E-03 | -1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-654-3p | 3.97 | 0.25 | 2.50 | 0.40 | 7.43E-04 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-152 | 7.88 | 0.23 | 6.38 | 0.23 | 8.99E-05 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-299-5p | 3.80 | 0.43 | 2.29 | 0.48 | 3.53E-03 | -1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-9 | 1.92 | 0.34 | 0.41 | 0.75 | 1.04E-02 | -1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-381 | 4.34 | 0.54 | 2.81 | 0.74 | 1.53E-02 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-193b | 8.34 | 0.80 | 6.75 | 0.59 | 1.90E-02 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1915* | 0.74 | 0.45 | -0.87 | 0.78 | 1.17E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-551b* | 0.88 | 1.01 | -0.79 | 0.69 | 3.42E-02 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-136* | 3.09 | 0.50 | 1.39 | 0.40 | 1.87E-03 | -1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-376a | 5.80 | 0.39 | 4.10 | 0.40 | 9.12E-04 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-138 | 6.63 | 0.55 | 4.85 | 0.81 | 1.07E-02 | -1.78 | 3.4 |
| hsa-miR-639 | 0.53 | 1.01 | -1.31 | 0.68 | 2.38E-02 | -1.83 | 3.6 |
| hsa-miR-365 | 9.80 | 0.45 | 7.90 | 0.40 | 7.41E-04 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-876-3p | 2.91 | 0.40 | 0.79 | 0.91 | 5.28E-03 | -2.12 | 4.4 |
| hsa-miR-129-5p | 1.45 | 0.57 | -0.79 | 1.02 | 8.52E-03 | -2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.67 | 0.16 | 7.31 | 0.64 | 3.76E-04 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-7-2* | 4.72 | 0.59 | 1.75 | 1.62 | 1.38E-02 | -2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-204 | 8.70 | 0.83 | 5.44 | 2.07 | 2.63E-02 | -3.27 | 9.6 |
| hsa-miR-873 | 4.26 | 0.29 | 0.89 | 1.45 | 3.88E-03 | -3.37 | 10.3 |
| hsa-miR-7 | 11.38 | 0.51 | 7.22 | 2.56 | 1.90E-02 | -4.16 | 17.9 |

【 0 1 5 8 】

実施例 7 miRNA 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と退形成性甲状腺癌を区別する

正常な甲状腺組織試料では、合計で 415 種類のヒト miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト miRNA の 48 % がアレイ上に存在していることを示している。退形成性甲状腺癌試料では、合計で 330 種類の miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 38 % の miRNA が存在していることを示している。

【 0 1 5 9 】

正常な試料と退形成性甲状腺癌試料の間では、合計で 178 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$)。NOR と比較して ATC では、これらのうち、32 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (\log_2 差 (ATC 対 NOR) 1)、124 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (\log_2 差 (ATC 対 NOR) -1)。これらのうち、hsa-miR-582-3p 及び hsa-miR-9* の発現は ATC 試料で 30 ~ 40 倍高く、hsa-miR-582-5p、-34c-5p、124 の発現が ATC 試料で 10 ~ 20 倍高く、hsa-miR-9、-34b、-21、及び -210 の発現が ATC 試料で 5 ~ 10 倍高かった (表 9)。NOR 試料と比較して ATC 試料では、ATC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のう

ち、8種類(miR-429、-141、-200c、200a、-200b、-135b、-135a、及び-205)の発現が100分の1～420分の1に低下し、hsa-miR-138及びhsa-miR-7-2*の発現が50分の1～100分の1に低下し、22種類のmiRNAの発現レベルが10分の1から40分の1の範囲に低下していた(表9)。

【0160】

(表9) ATC及びNOR試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | NOR | | ATC | ATC 対 NOR | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-582-3p | -1.21 | 0.32 | 3.97 | 6.88E-04 | 5.18 | 36.3 |
| hsa-miR-9* | 2.09 | 0.66 | 7.14 | 6.51E-03 | 5.05 | 33.2 |
| hsa-miR-582-5p | 4.27 | 0.39 | 8.42 | 2.40E-03 | 4.15 | 17.7 |
| hsa-miR-34c-5p | 3.81 | 0.36 | 7.37 | 3.18E-03 | 3.55 | 11.7 |
| hsa-miR-124 | 0.64 | 0.46 | 4.16 | 6.56E-03 | 3.52 | 11.5 |
| hsa-miR-9 | 1.92 | 0.34 | 5.05 | 3.66E-03 | 3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-34b | 1.95 | 0.51 | 4.65 | 1.81E-02 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-21 | 13.52 | 0.47 | 16.00 | 1.84E-02 | 2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-210 | 6.28 | 0.41 | 8.74 | 1.25E-02 | 2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-592 | 2.46 | 0.28 | 4.74 | 5.25E-03 | 2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-34b* | 6.54 | 0.12 | 8.43 | 7.36E-04 | 1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-10a | 8.66 | 0.40 | 10.38 | 3.16E-02 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-153 | 2.34 | 0.28 | 3.92 | 1.50E-02 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-769-5p | 4.90 | 0.24 | 6.42 | 1.08E-02 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-550* | 2.80 | 0.18 | 4.14 | 7.27E-03 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-30a* | 8.99 | 0.37 | 10.32 | 4.79E-02 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-149 | 3.96 | 0.22 | 5.28 | 1.25E-02 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-449a | 3.23 | 0.21 | 4.52 | 1.17E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-30a | 12.09 | 0.31 | 13.36 | 3.57E-02 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-873 | 4.26 | 0.29 | 5.52 | 3.14E-02 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-132 | 6.00 | 0.15 | 7.21 | 5.18E-03 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-191* | 3.42 | 0.27 | 4.58 | 3.01E-02 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-656 | 0.48 | 0.26 | 1.64 | 2.72E-02 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-330-3p | 4.00 | 0.04 | 5.15 | 1.78E-04 | 1.15 | 2.2 |

10

20

30

| miRNA | NOR | | ATC | ATC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1201 | 1.35 | 0.21 | 2.48 | 1.69E-02 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-769-3p | 2.04 | 0.20 | 3.15 | 1.57E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-let-7b* | 1.31 | 0.14 | 2.41 | 5.36E-03 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-431* | 1.38 | 0.23 | 2.46 | 2.45E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1238 | 3.64 | 0.23 | 4.72 | 2.45E-02 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-let-7f-1* | 1.41 | 0.12 | 2.48 | 3.84E-03 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-425* | 3.06 | 0.27 | 4.08 | 4.45E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-519d | 0.74 | 0.21 | 1.74 | 2.42E-02 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-30e* | 8.03 | 0.28 | 7.03 | 4.75E-02 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-7-1* | 4.85 | 0.15 | 3.84 | 9.18E-03 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-16-2* | 3.48 | 0.10 | 2.46 | 2.96E-03 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-361-3p | 7.35 | 0.12 | 6.33 | 5.16E-03 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-1271 | 4.37 | 0.19 | 3.33 | 1.60E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-338-5p | 2.10 | 0.17 | 1.05 | 1.07E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-574-3p | 6.79 | 0.11 | 5.72 | 3.21E-03 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-30c-1* | 3.43 | 0.11 | 2.37 | 3.00E-03 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-624* | 2.34 | 0.17 | 1.27 | 1.05E-02 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-151-3p | 7.63 | 0.21 | 6.52 | 1.73E-02 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-let-7d | 12.26 | 0.22 | 11.15 | 1.99E-02 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-192 | 7.92 | 0.21 | 6.79 | 1.62E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-let-7f | 14.71 | 0.25 | 13.56 | 2.54E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-152 | 7.88 | 0.23 | 6.73 | 2.11E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-628-5p | 4.41 | 0.12 | 3.25 | 2.99E-03 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-146b-3p | -0.93 | 0.25 | -2.10 | 2.34E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-19a | 8.30 | 0.13 | 7.12 | 4.24E-03 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-455-3p | 6.91 | 0.12 | 5.69 | 2.94E-03 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-93 | 8.83 | 0.24 | 7.61 | 1.87E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-652 | 6.64 | 0.19 | 5.34 | 9.13E-03 | -1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-1471 | 4.55 | 0.27 | 3.24 | 2.35E-02 | -1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-214 | 9.59 | 0.15 | 8.28 | 4.62E-03 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-214* | 4.54 | 0.23 | 3.23 | 1.42E-02 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-628-3p | 3.68 | 0.24 | 2.32 | 1.43E-02 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-10b | 9.05 | 0.24 | 7.70 | 1.55E-02 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-101* | 2.81 | 0.23 | 1.44 | 1.32E-02 | -1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-130a | 11.60 | 0.31 | 10.22 | 2.80E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-30b* | 4.51 | 0.11 | 3.11 | 1.50E-03 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-30e | 9.84 | 0.26 | 8.44 | 1.64E-02 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-29c | 13.27 | 0.21 | 11.87 | 9.34E-03 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-138-2* | 2.44 | 0.25 | 1.03 | 1.54E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-374b | 8.47 | 0.18 | 7.05 | 6.07E-03 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-30d | 10.39 | 0.18 | 8.94 | 5.49E-03 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-194 | 6.65 | 0.22 | 5.17 | 9.14E-03 | -1.48 | 2.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | ATC | ATC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-668 | -0.59 | 0.34 | -2.09 | 2.96E-02 | -1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-192* | 2.15 | 0.28 | 0.63 | 1.67E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-423-5p | 7.13 | 0.09 | 5.61 | 6.53E-04 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-1826 | 5.89 | 0.33 | 4.37 | 2.59E-02 | -1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-215 | 6.16 | 0.28 | 4.58 | 1.47E-02 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-186 | 7.19 | 0.27 | 5.62 | 1.40E-02 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-424* | 3.82 | 0.28 | 2.24 | 1.49E-02 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-let-7g | 13.44 | 0.18 | 11.83 | 3.81E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-193b* | 4.44 | 0.44 | 2.81 | 4.42E-02 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-199a-5p | 10.41 | 0.25 | 8.77 | 1.02E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-92a | 9.43 | 0.12 | 7.77 | 1.13E-03 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-767-5p | 0.57 | 0.17 | -1.10 | 3.23E-03 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-374a | 9.21 | 0.22 | 7.52 | 6.08E-03 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.67 | 0.16 | 7.97 | 2.44E-03 | -1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-29c* | 7.86 | 0.25 | 6.15 | 8.89E-03 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-219-5p | 3.84 | 0.31 | 2.13 | 1.67E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-665 | 3.57 | 0.46 | 1.87 | 4.48E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-98 | 8.93 | 0.29 | 7.22 | 1.35E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-32 | 4.42 | 0.32 | 2.63 | 1.60E-02 | -1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-29b-2* | 2.05 | 0.28 | 0.24 | 1.01E-02 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-30d* | 2.94 | 0.23 | 1.12 | 5.64E-03 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-151-5p | 11.05 | 0.25 | 9.21 | 6.98E-03 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-17* | 5.45 | 0.45 | 3.60 | 3.44E-02 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-1301 | 0.99 | 0.35 | -0.92 | 1.66E-02 | -1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-95 | 8.36 | 0.53 | 6.41 | 4.68E-02 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-1208 | 2.84 | 0.36 | 0.87 | 1.64E-02 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-101 | 9.47 | 0.24 | 7.49 | 4.90E-03 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-7 | 11.38 | 0.51 | 9.39 | 3.99E-02 | -1.98 | 4.0 |
| hsa-miR-1180 | 2.38 | 0.14 | 0.37 | 9.38E-04 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-let-7i | 14.01 | 0.31 | 11.99 | 9.81E-03 | -2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-1270 | 2.09 | 0.22 | 0.05 | 3.75E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-let-7g* | -0.08 | 0.50 | -2.14 | 3.50E-02 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-26b | 12.58 | 0.26 | 10.52 | 5.54E-03 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-365 | 9.80 | 0.45 | 7.72 | 2.56E-02 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-203 | 5.95 | 0.57 | 3.85 | 4.60E-02 | -2.09 | 4.3 |
| hsa-miR-744 | 5.09 | 0.12 | 2.84 | 4.85E-04 | -2.25 | 4.7 |
| hsa-miR-874 | 7.04 | 0.24 | 4.78 | 3.53E-03 | -2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-148a* | 1.75 | 0.37 | -0.55 | 1.17E-02 | -2.31 | 4.9 |
| hsa-let-7c | 12.99 | 0.19 | 10.68 | 1.75E-03 | -2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-148b | 9.01 | 0.40 | 6.69 | 1.35E-02 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-346 | 0.98 | 0.17 | -1.38 | 1.06E-03 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-542-5p | 6.26 | 0.30 | 3.91 | 5.96E-03 | -2.36 | 5.1 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | ATC | ATC 対 NOR | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-455-5p | 4.70 | 0.09 | 2.32 | 1.83E-04 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-26a | 12.78 | 0.23 | 10.36 | 2.56E-03 | -2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-20a* | 4.96 | 0.36 | 2.51 | 8.79E-03 | -2.44 | 5.4 |
| hsa-miR-542-3p | 5.78 | 0.29 | 3.33 | 4.84E-03 | -2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-424 | 10.03 | 0.50 | 7.56 | 2.18E-02 | -2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-30b | 12.22 | 0.28 | 9.75 | 4.09E-03 | -2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-551b | 5.24 | 0.48 | 2.61 | 1.65E-02 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-143* | 4.15 | 0.36 | 1.36 | 6.18E-03 | -2.79 | 6.9 |
| hsa-miR-345 | 4.50 | 0.63 | 1.63 | 2.61E-02 | -2.88 | 7.3 |
| hsa-miR-126 | 12.90 | 0.21 | 10.01 | 1.13E-03 | -2.89 | 7.4 |
| hsa-miR-100 | 12.09 | 0.35 | 9.15 | 5.03E-03 | -2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-125b-2* | 5.60 | 0.17 | 2.65 | 5.45E-04 | -2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-1469 | 2.18 | 0.70 | -0.80 | 3.20E-02 | -2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-422a | 2.78 | 0.27 | -0.25 | 2.09E-03 | -3.03 | 8.1 |
| hsa-miR-491-5p | 1.89 | 0.17 | -1.33 | 4.87E-04 | -3.22 | 9.3 |
| hsa-miR-1251 | 0.97 | 0.29 | -2.26 | 2.08E-03 | -3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-450a | 5.36 | 0.44 | 1.98 | 6.34E-03 | -3.38 | 10.4 |
| hsa-miR-452 | 4.97 | 0.26 | 1.57 | 1.41E-03 | -3.40 | 10.6 |
| hsa-miR-126* | 6.87 | 0.34 | 3.44 | 2.81E-03 | -3.43 | 10.8 |
| hsa-miR-486-5p | 8.85 | 0.51 | 5.35 | 8.93E-03 | -3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-224 | 5.97 | 0.07 | 2.46 | 2.48E-05 | -3.51 | 11.4 |
| hsa-let-7i* | 3.60 | 0.44 | 0.07 | 5.56E-03 | -3.53 | 11.5 |
| hsa-miR-451 | 15.49 | 0.22 | 11.96 | 7.29E-04 | -3.53 | 11.6 |
| hsa-miR-143 | 8.85 | 0.35 | 5.31 | 2.93E-03 | -3.54 | 11.7 |
| hsa-miR-144* | 6.62 | 0.32 | 3.04 | 2.06E-03 | -3.59 | 12.0 |
| hsa-miR-99a* | 1.97 | 0.14 | -1.76 | 1.50E-04 | -3.72 | 13.2 |
| hsa-miR-145* | 6.15 | 0.36 | 2.37 | 2.53E-03 | -3.78 | 13.8 |
| hsa-miR-125b | 14.25 | 0.19 | 10.44 | 3.62E-04 | -3.81 | 14.0 |
| hsa-miR-144 | 8.24 | 0.32 | 4.43 | 1.80E-03 | -3.81 | 14.0 |
| hsa-miR-218 | 8.86 | 0.27 | 5.04 | 1.10E-03 | -3.82 | 14.1 |
| hsa-miR-99a | 11.86 | 0.17 | 8.00 | 2.39E-04 | -3.87 | 14.6 |
| hsa-miR-139-5p | 6.80 | 0.26 | 2.79 | 7.91E-04 | -4.01 | 16.1 |
| hsa-miR-200a* | 4.59 | 0.21 | 0.46 | 3.96E-04 | -4.13 | 17.5 |
| hsa-miR-145 | 11.11 | 0.39 | 6.78 | 2.14E-03 | -4.32 | 20.0 |
| hsa-miR-512-3p | 4.77 | 0.48 | 0.39 | 3.76E-03 | -4.38 | 20.8 |
| hsa-miR-486-3p | 2.60 | 1.12 | -1.82 | 3.85E-02 | -4.41 | 21.3 |
| hsa-miR-200b* | 5.18 | 0.30 | 0.48 | 7.91E-04 | -4.70 | 26.0 |
| hsa-miR-141* | 3.63 | 0.39 | -1.68 | 1.16E-03 | -5.31 | 39.6 |
| hsa-miR-7-2* | 4.72 | 0.59 | -1.00 | 3.21E-03 | -5.72 | 52.9 |
| hsa-miR-138 | 6.63 | 0.55 | 0.09 | 1.73E-03 | -6.53 | 92.7 |
| hsa-miR-205 | 5.13 | 0.14 | -1.95 | 2.14E-05 | -7.08 | 135.0 |
| hsa-miR-135a | 8.83 | 0.52 | 1.19 | 9.30E-04 | -7.64 | 198.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | ATC | ATC 対 NOR | | 倍率変化 |
|--------------|-------|------|-------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-135b | 10.03 | 0.43 | 2.20 | 5.09E-04 | -7.83 | 227.4 |
| hsa-miR-200b | 11.06 | 0.20 | 2.93 | 4.36E-05 | -8.13 | 279.8 |
| hsa-miR-200a | 9.93 | 0.13 | 1.45 | 1.16E-05 | -8.48 | 357.2 |
| hsa-miR-200c | 11.68 | 0.25 | 3.00 | 7.51E-05 | -8.67 | 408.7 |
| hsa-miR-141 | 11.19 | 0.42 | 2.51 | 3.35E-04 | -8.68 | 411.2 |
| hsa-miR-429 | 8.64 | 0.10 | -0.05 | 5.15E-06 | -8.69 | 413.4 |

【 0 1 6 1 】

10

実施例 8 miRNA 発現のプロファイリングは正常な甲状腺組織と甲状腺髄様癌を区別する

正常な甲状腺試料では、合計で 415 種類のヒト miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、ヒト miRNA の 48 % がアレイ上に存在していることを示している。甲状腺髄様癌試料では、合計で 418 種類の miRNA がバックグラウンドレベルよりも高く発現していた。このことは、アレイ上に 48 % の miRNA が存在していることを示している。

【 0 1 6 2 】

正常な試料と甲状腺髄様癌の間では、合計で 165 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 10)。MTC と NOR を比較すると、これらのうち、91 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log2 差 (MTC 対 NOR) > 1)、30 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (MTC 対 NOR) < -1)。これらのうち、hsa-miR-375 と hsa-miR-124 の発現が MTC 試料で 100 ~ 520 倍増加し、21 種類の miRNA の発現が MTC 試料では 10 ~ 54 倍増加し、31 種類の miRNA の発現が NOR 試料と比較して MTC 試料では 5 ~ 10 倍増加していた。MTC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のうち、hsa-miR-31 及び hsa-miR-31* の発現が MTC 試料では 10 分の 1 に低下し、6 種類の miRNA (hsa-miR-138、-7-2*、-204、-30a*、-30c-2*、及び -30a) の発現が MTC 試料で 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた (表 10)。

20

【 0 1 6 3 】

(表 10) MTC 及び NOR 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

30

| miRNA | NOR | | MTC | | MTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-375 | 4.86 | 1.12 | 13.86 | 0.40 | 4.71E-05 | 9.01 | 515.1 |
| hsa-miR-124 | 0.64 | 0.46 | 7.86 | 3.11 | 5.21E-03 | 7.22 | 149.4 |
| hsa-miR-153 | 2.34 | 0.28 | 8.11 | 1.07 | 1.26E-04 | 5.77 | 54.5 |
| hsa-miR-323-3p | 1.27 | 1.48 | 6.93 | 0.13 | 1.33E-03 | 5.66 | 50.6 |
| hsa-miR-410 | 2.89 | 1.19 | 8.20 | 0.14 | 6.54E-04 | 5.31 | 39.7 |
| hsa-miR-592 | 2.46 | 0.28 | 7.50 | 1.19 | 3.85E-04 | 5.04 | 32.9 |
| hsa-miR-487b | 4.75 | 0.63 | 9.75 | 0.19 | 4.62E-05 | 5.00 | 32.0 |
| hsa-miR-409-3p | 2.35 | 1.61 | 7.21 | 0.31 | 3.96E-03 | 4.87 | 29.2 |
| hsa-miR-539 | 1.69 | 0.51 | 6.53 | 0.34 | 3.23E-05 | 4.83 | 28.5 |
| hsa-miR-433 | -0.64 | 0.60 | 4.13 | 0.61 | 1.46E-04 | 4.77 | 27.3 |
| hsa-miR-432 | 2.98 | 0.71 | 7.61 | 0.36 | 1.58E-04 | 4.63 | 24.7 |
| hsa-miR-409-5p | 0.42 | 0.53 | 4.92 | 0.15 | 3.23E-05 | 4.50 | 22.6 |
| hsa-miR-183 | 6.09 | 0.54 | 10.49 | 0.69 | 2.13E-04 | 4.40 | 21.2 |
| hsa-miR-758 | 1.00 | 0.63 | 5.04 | 0.13 | 1.22E-04 | 4.03 | 16.4 |
| hsa-miR-382 | 2.57 | 0.59 | 6.53 | 0.24 | 1.16E-04 | 3.96 | 15.6 |
| hsa-miR-487a | 0.85 | 0.93 | 4.79 | 0.32 | 1.00E-03 | 3.94 | 15.3 |
| hsa-miR-183* | 0.43 | 0.40 | 4.36 | 0.40 | 5.10E-05 | 3.93 | 15.2 |
| hsa-miR-485-5p | 0.22 | 0.44 | 4.03 | 0.40 | 7.66E-05 | 3.81 | 14.0 |
| hsa-miR-889 | 0.00 | 0.19 | 3.79 | 0.54 | 4.36E-05 | 3.79 | 13.9 |
| hsa-miR-127-3p | 5.22 | 0.57 | 8.88 | 0.37 | 2.12E-04 | 3.66 | 12.7 |
| hsa-miR-182 | 2.28 | 0.58 | 5.90 | 0.30 | 1.93E-04 | 3.63 | 12.3 |
| hsa-miR-96 | 7.46 | 0.37 | 11.01 | 0.48 | 1.07E-04 | 3.55 | 11.7 |
| hsa-miR-485-3p | 0.94 | 0.89 | 4.27 | 0.37 | 1.83E-03 | 3.33 | 10.1 |
| hsa-miR-136* | 3.09 | 0.50 | 6.41 | 0.51 | 3.53E-04 | 3.32 | 10.0 |
| hsa-miR-890 | -0.66 | 0.49 | 2.63 | 1.99 | 2.22E-02 | 3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-495 | 3.64 | 0.76 | 6.93 | 0.28 | 8.90E-04 | 3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-543 | 2.07 | 0.93 | 5.30 | 0.05 | 2.10E-03 | 3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-9* | 2.09 | 0.66 | 5.31 | 1.78 | 1.93E-02 | 3.21 | 9.3 |
| hsa-miR-431 | 1.78 | 1.51 | 5.00 | 1.06 | 2.65E-02 | 3.21 | 9.3 |
| hsa-miR-369-5p | 2.10 | 0.30 | 5.27 | 0.72 | 4.65E-04 | 3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-376a* | 1.53 | 0.33 | 4.63 | 0.44 | 1.18E-04 | 3.10 | 8.6 |
| hsa-miR-379 | 3.13 | 0.51 | 6.20 | 0.14 | 1.73E-04 | 3.07 | 8.4 |
| hsa-miR-377 | 4.48 | 0.60 | 7.51 | 0.55 | 1.02E-03 | 3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-10a | 8.66 | 0.40 | 11.69 | 0.52 | 3.28E-04 | 3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-136 | 3.60 | 0.47 | 6.61 | 0.51 | 4.48E-04 | 3.01 | 8.0 |
| hsa-miR-381 | 4.34 | 0.54 | 7.34 | 0.33 | 3.96E-04 | 2.99 | 8.0 |
| hsa-miR-132 | 6.00 | 0.15 | 8.97 | 1.15 | 3.28E-03 | 2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-376c | 6.27 | 0.41 | 9.21 | 0.81 | 1.39E-03 | 2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-154 | 3.92 | 0.39 | 6.86 | 0.17 | 6.85E-05 | 2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-221 | 6.75 | 0.27 | 9.68 | 0.79 | 8.60E-04 | 2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-377* | 0.16 | 0.39 | 2.94 | 0.16 | 9.44E-05 | 2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-9 | 1.92 | 0.34 | 4.69 | 1.56 | 1.66E-02 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-376a | 5.80 | 0.39 | 8.51 | 0.67 | 1.05E-03 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-329 | 1.45 | 0.43 | 4.13 | 0.15 | 1.67E-04 | 2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-411 | 2.19 | 0.44 | 4.80 | 0.24 | 2.66E-04 | 2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-335 | 6.48 | 0.33 | 9.06 | 1.56 | 2.08E-02 | 2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-7 | 11.38 | 0.51 | 13.88 | 0.95 | 6.11E-03 | 2.50 | 5.7 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | MTC | | MTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1301 | 0.99 | 0.35 | 3.45 | 0.62 | 1.09E-03 | 2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-369-3p | 0.42 | 0.36 | 2.85 | 0.71 | 1.82E-03 | 2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-493* | 2.96 | 0.54 | 5.39 | 0.45 | 1.52E-03 | 2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-154* | 2.47 | 0.92 | 4.83 | 0.62 | 1.25E-02 | 2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-370 | 2.41 | 0.50 | 4.77 | 0.36 | 1.02E-03 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-330-3p | 4.00 | 0.04 | 6.34 | 0.46 | 1.34E-04 | 2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-654-3p | 3.97 | 0.25 | 6.30 | 0.51 | 4.55E-04 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-132* | 3.33 | 0.54 | 5.58 | 1.13 | 1.61E-02 | 2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-222 | 5.87 | 0.13 | 8.06 | 0.71 | 1.53E-03 | 2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-10a* | 1.64 | 0.08 | 3.82 | 0.57 | 5.66E-04 | 2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-1185 | 0.91 | 0.24 | 3.03 | 0.54 | 8.66E-04 | 2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-216a | -0.17 | 0.41 | 1.88 | 0.79 | 6.21E-03 | 2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-7-1* | 4.85 | 0.15 | 6.88 | 0.44 | 3.26E-04 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-337-5p | 3.33 | 0.35 | 5.33 | 0.33 | 6.01E-04 | 2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-182* | 0.03 | 0.20 | 2.00 | 0.20 | 4.96E-05 | 1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-376b | 1.52 | 0.42 | 3.45 | 1.39 | 4.32E-02 | 1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-338-3p | 7.41 | 0.48 | 9.34 | 0.35 | 2.08E-03 | 1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-221* | 5.03 | 0.35 | 6.93 | 0.33 | 7.96E-04 | 1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-668 | -0.59 | 0.34 | 1.30 | 0.42 | 1.20E-03 | 1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-582-5p | 4.27 | 0.39 | 6.13 | 0.18 | 6.29E-04 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-663b | 2.05 | 0.54 | 3.88 | 1.00 | 2.54E-02 | 1.83 | 3.6 |
| hsa-miR-598 | 6.22 | 0.44 | 7.98 | 0.33 | 2.27E-03 | 1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-301a | 5.82 | 0.22 | 7.56 | 0.34 | 4.35E-04 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-335* | 2.05 | 0.24 | 3.78 | 0.88 | 1.19E-02 | 1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-326 | 1.90 | 0.22 | 3.61 | 0.14 | 7.52E-05 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-429 | 8.64 | 0.10 | 10.32 | 0.28 | 9.10E-05 | 1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-656 | 0.48 | 0.26 | 2.09 | 0.62 | 4.97E-03 | 1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-642 | -0.92 | 0.34 | 0.65 | 0.41 | 2.47E-03 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-431* | 1.38 | 0.23 | 2.93 | 0.05 | 9.91E-05 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-212 | 4.43 | 0.21 | 5.93 | 0.76 | 1.18E-02 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-299-3p | 1.65 | 0.31 | 3.11 | 0.45 | 3.83E-03 | 1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-299-5p | 3.80 | 0.43 | 5.22 | 0.48 | 9.19E-03 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-582-3p | -1.21 | 0.32 | 0.19 | 0.32 | 2.17E-03 | 1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-181c* | 3.92 | 0.47 | 5.32 | 0.15 | 4.54E-03 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-181c | 7.07 | 0.37 | 8.44 | 0.26 | 2.93E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-200a | 9.93 | 0.13 | 11.26 | 0.29 | 3.98E-04 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-654-5p | 2.99 | 0.39 | 4.30 | 0.31 | 4.98E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-324-5p | 7.97 | 0.19 | 9.24 | 0.04 | 9.68E-05 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-24-1* | 5.38 | 0.10 | 6.56 | 0.18 | 9.92E-05 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-337-3p | 2.03 | 0.33 | 3.15 | 0.43 | 1.12E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-200a* | 4.59 | 0.21 | 5.71 | 0.26 | 1.44E-03 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-200b | 11.06 | 0.20 | 12.17 | 0.08 | 2.78E-04 | 1.11 | 2.2 |

10

20

30

40

| miRNA | NOR | | MTC | | MTC 対 NOR | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-let-7e | 11.75 | 0.21 | 12.78 | 0.21 | 1.44E-03 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-181d | 5.85 | 0.44 | 6.86 | 0.09 | 1.19E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-let-7d* | 1.66 | 0.34 | 0.59 | 0.75 | 4.86E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-let-7g | 13.44 | 0.18 | 12.32 | 0.43 | 4.98E-03 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-126 | 12.90 | 0.21 | 11.72 | 0.25 | 1.04E-03 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-20b | 8.20 | 0.29 | 7.02 | 0.70 | 2.62E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-205 | 5.13 | 0.14 | 3.92 | 0.71 | 1.82E-02 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-625 | 5.52 | 0.34 | 4.29 | 0.64 | 2.02E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-152 | 7.88 | 0.23 | 6.62 | 0.52 | 7.12E-03 | -1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-1270 | 2.09 | 0.22 | 0.79 | 0.81 | 2.61E-02 | -1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-30c | 11.51 | 0.24 | 10.16 | 0.57 | 7.44E-03 | -1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-30e* | 8.03 | 0.28 | 6.67 | 0.55 | 7.04E-03 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-363 | 6.85 | 0.30 | 5.49 | 0.86 | 2.99E-02 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-let-7i | 14.01 | 0.31 | 12.62 | 0.95 | 3.66E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-126* | 6.87 | 0.34 | 5.45 | 0.16 | 1.22E-03 | -1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-100 | 12.09 | 0.35 | 10.63 | 0.66 | 1.19E-02 | -1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-455-3p | 6.91 | 0.12 | 5.44 | 1.18 | 4.95E-02 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-542-3p | 5.78 | 0.29 | 4.19 | 1.06 | 3.18E-02 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-139-5p | 6.80 | 0.26 | 5.21 | 0.90 | 1.83E-02 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-345 | 4.50 | 0.63 | 2.88 | 0.99 | 4.31E-02 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-let-7i* | 3.60 | 0.44 | 1.85 | 0.98 | 2.29E-02 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-450a | 5.36 | 0.44 | 3.51 | 0.77 | 9.42E-03 | -1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-551b | 5.24 | 0.48 | 3.35 | 1.29 | 3.99E-02 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-144 | 8.24 | 0.32 | 6.21 | 0.85 | 6.40E-03 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-30a | 12.09 | 0.31 | 9.76 | 1.51 | 2.66E-02 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-30c-2* | 6.15 | 0.27 | 3.81 | 1.75 | 4.18E-02 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-30a* | 8.99 | 0.37 | 6.59 | 1.57 | 2.88E-02 | -2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-204 | 8.70 | 0.83 | 6.03 | 1.35 | 2.21E-02 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-7-2* | 4.72 | 0.59 | 1.55 | 2.02 | 2.83E-02 | -3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-138 | 6.63 | 0.55 | 3.44 | 2.17 | 3.36E-02 | -3.18 | 9.1 |
| hsa-miR-31* | 6.00 | 0.62 | 2.44 | 2.19 | 2.44E-02 | -3.57 | 11.9 |
| hsa-miR-31 | 7.66 | 0.63 | 3.63 | 2.73 | 3.23E-02 | -4.03 | 16.3 |

【 0 1 6 4 】

実施例 9 miRNA発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節と濾胞腺腫を区別する

過形成結節試料と濾胞腺腫の間では、合計で160種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表11)。NOD試料と比較してFA試料では、これらのうち、11種類のmiRNAの発現が少なくとも2倍増加し (Log2差 (FA対NOD) 1)、128種類が少なくとも2分の1に低下していた (Log2差 (FA対NOD) -1)。NOD試料と比較してFA試料では、これらのうち、hsa-miR-1274a、-720、及び-1274bが5~6倍高い発現を示した。FA試料で平均レベルより低い発現を示したmiRNAのうち、hsa-miR-206とhsa-miR-1202の発現がFA試料で20分の1~50分の1に低下し、16種類のmiRNAの発現が10分の1~20分の1に低下し、47種類のmiRNAの発現がNOD試料と比較してFA試料では5分の1~10分の1に低下していた。

【 0 1 6 5 】

(表11) FA及びNOD試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

10

20

30

40

50

| miRNA | NOD | | FA | | FA 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1274a | 4.74 | 1.03 | 7.33 | 0.79 | 3.72E-03 | 2.59 | 6.0 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 12.76 | 0.87 | 2.80E-03 | 2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-1274b | 8.53 | 0.95 | 10.86 | 0.82 | 5.49E-03 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 8.62 | 0.71 | 5.13E-03 | 2.12 | 4.3 |
| hsa-miR-182 | 1.79 | 0.79 | 3.85 | 1.11 | 1.69E-02 | 2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-96 | 7.09 | 0.38 | 8.94 | 0.88 | 6.06E-03 | 1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-1227 | 0.13 | 0.61 | 1.77 | 1.08 | 3.12E-02 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-183 | 6.08 | 0.43 | 7.62 | 1.20 | 4.65E-02 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 4.78 | 0.51 | 2.08E-03 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-200c* | 1.03 | 0.53 | 2.41 | 0.94 | 3.54E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-182* | -0.26 | 0.47 | 1.08 | 0.53 | 5.57E-03 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-30c-2* | 6.01 | 0.27 | 5.00 | 0.53 | 1.13E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-513c | 3.19 | 0.70 | 2.19 | 0.55 | 4.58E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-1270 | 2.47 | 0.46 | 1.35 | 0.54 | 1.30E-02 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-320d | 10.69 | 0.29 | 9.56 | 0.73 | 2.34E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-1228 | 5.75 | 0.58 | 4.59 | 0.67 | 3.00E-02 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-28-3p | 2.09 | 0.21 | 0.93 | 0.64 | 1.11E-02 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-320b | 10.20 | 0.36 | 9.03 | 0.72 | 2.16E-02 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-320c | 10.20 | 0.21 | 9.02 | 0.68 | 1.29E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-130a | 11.54 | 0.35 | 10.32 | 0.86 | 3.36E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-513b | 4.08 | 0.67 | 2.85 | 0.56 | 1.96E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-501-3p | 4.63 | 0.23 | 3.36 | 0.76 | 1.50E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-10b* | 3.33 | 0.58 | 2.05 | 0.49 | 8.73E-03 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-320a | 9.16 | 0.27 | 7.87 | 0.70 | 1.09E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-296-5p | 4.51 | 0.68 | 3.19 | 0.33 | 6.47E-03 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-299-3p | 1.73 | 0.56 | 0.33 | 0.73 | 1.64E-02 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-199a-5p | 9.93 | 0.57 | 8.46 | 0.81 | 1.85E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-557 | 6.23 | 0.77 | 4.74 | 0.33 | 5.73E-03 | -1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-432 | 3.26 | 0.58 | 1.76 | 0.66 | 9.17E-03 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-1285 | 3.38 | 0.58 | 1.86 | 0.97 | 2.91E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-602 | 3.88 | 0.51 | 2.36 | 0.50 | 2.87E-03 | -1.52 | 2.9 |

10

20

30

| miRNA | NOD | | FA | | FA 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-33b* | 4.27 | 0.51 | 2.73 | 0.50 | 2.53E-03 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-1275 | 8.12 | 0.52 | 6.56 | 0.86 | 1.53E-02 | -1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-199a-3p | 11.61 | 0.24 | 10.02 | 0.83 | 8.00E-03 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-1307 | 3.37 | 0.39 | 1.77 | 1.06 | 2.50E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-584 | 4.38 | 0.49 | 2.76 | 0.44 | 1.22E-03 | -1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.63 | 0.99 | 2.00 | 0.46 | 1.34E-02 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-122 | 2.20 | 1.35 | 0.56 | 0.32 | 3.16E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-525-5p | 2.15 | 0.49 | 0.50 | 0.66 | 4.32E-03 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-769-3p | 3.34 | 0.64 | 1.68 | 0.57 | 4.48E-03 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-379 | 2.70 | 0.88 | 1.02 | 0.89 | 2.51E-02 | -1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-1244 | 2.06 | 0.85 | 0.37 | 0.82 | 1.89E-02 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 1.23 | 0.76 | 4.09E-03 | -1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-574-5p | 7.52 | 0.63 | 5.79 | 0.68 | 5.47E-03 | -1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-550 | 3.70 | 0.30 | 1.95 | 0.59 | 1.07E-03 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-125a-3p | 7.33 | 0.40 | 5.56 | 0.75 | 3.92E-03 | -1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-760 | 4.31 | 0.36 | 2.54 | 0.81 | 5.08E-03 | -1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 2.93 | 0.51 | 6.85E-04 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-210 | 6.41 | 0.24 | 4.60 | 1.04 | 1.19E-02 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-23a* | 4.50 | 0.50 | 2.67 | 0.90 | 8.55E-03 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-1249 | 5.93 | 0.74 | 4.05 | 0.56 | 3.22E-03 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-135a* | 5.61 | 0.85 | 3.73 | 0.52 | 4.43E-03 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-518a-5p | 2.05 | 0.65 | 0.15 | 0.53 | 1.90E-03 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-302c* | 1.62 | 0.71 | -0.29 | 0.50 | 2.04E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-214 | 9.42 | 0.44 | 7.46 | 0.79 | 3.20E-03 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-614 | 2.05 | 0.67 | 0.08 | 0.94 | 9.60E-03 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-184 | 2.83 | 0.43 | 0.85 | 0.59 | 7.74E-04 | -1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 3.70 | 0.47 | 3.51E-04 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-583 | 2.59 | 0.74 | 0.54 | 0.77 | 5.12E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 2.01 | 1.28 | 1.81E-02 | -2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-1299 | 4.40 | 0.44 | 2.34 | 1.29 | 1.96E-02 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-639 | 0.97 | 0.48 | -1.10 | 0.71 | 1.64E-03 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 3.44 | 0.48 | 2.74E-04 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 1.30 | 0.94 | 3.97E-03 | -2.09 | 4.3 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 1.46 | 0.73 | 8.47E-04 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 1.41 | 1.66 | 4.20E-02 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | -0.15 | 1.61 | 4.10E-02 | -2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-381 | 4.14 | 1.16 | 1.97 | 1.13 | 2.54E-02 | -2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-1291 | 2.99 | 0.68 | 0.79 | 1.08 | 9.41E-03 | -2.21 | 4.6 |
| hsa-miR-422a | 3.64 | 0.36 | 1.41 | 1.24 | 1.07E-02 | -2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-200a* | 4.34 | 0.33 | 2.10 | 1.76 | 4.24E-02 | -2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-373* | 3.17 | 0.97 | 0.91 | 1.67 | 4.86E-02 | -2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-518c* | 2.03 | 0.27 | -0.25 | 1.15 | 6.49E-03 | -2.28 | 4.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FA | | FA 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-138-1* | 1.32 | 0.49 | -0.97 | 0.85 | 2.04E-03 | -2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | -0.12 | 0.81 | 1.55E-03 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | -0.48 | 1.27 | 9.84E-03 | -2.39 | 5.3 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 1.35 | 1.11 | 5.11E-03 | -2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 1.11 | 0.45 | 1.53E-04 | -2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 2.91 | 1.14 | 7.17E-03 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-630 | 6.83 | 0.59 | 4.40 | 0.94 | 2.81E-03 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | -0.70 | 0.93 | 1.87E-03 | -2.44 | 5.4 |
| hsa-miR-1208 | 3.69 | 0.27 | 1.22 | 0.79 | 5.97E-04 | -2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 0.77 | 0.94 | 1.59E-03 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-575 | 10.16 | 0.66 | 7.66 | 0.68 | 8.67E-04 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-1246 | 9.63 | 1.16 | 7.09 | 1.23 | 1.63E-02 | -2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.60 | 0.65 | 5.05 | 1.45 | 1.45E-02 | -2.55 | 5.9 |
| hsa-miR-298 | 1.93 | 0.38 | -0.62 | 1.18 | 4.51E-03 | -2.55 | 5.9 |
| hsa-miR-371-5p | 6.14 | 0.47 | 3.57 | 0.78 | 6.86E-04 | -2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-127-5p | 1.28 | 0.35 | -1.31 | 0.88 | 9.54E-04 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | -0.70 | 1.35 | 1.07E-02 | -2.60 | 6.1 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | -0.94 | 0.88 | 1.19E-03 | -2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 7.41 | 0.57 | 1.59E-04 | -2.65 | 6.3 |
| hsa-miR-622 | 5.23 | 0.37 | 2.58 | 0.92 | 1.06E-03 | -2.65 | 6.3 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 4.38 | 0.70 | 4.36E-04 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-638 | 10.95 | 1.00 | 8.26 | 0.52 | 1.16E-03 | -2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | 0.68 | 1.64 | 1.55E-02 | -2.71 | 6.6 |
| hsa-miR-188-5p | 7.46 | 0.63 | 4.71 | 0.32 | 5.89E-05 | -2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | 1.22 | 1.73 | 1.91E-02 | -2.75 | 6.7 |
| hsa-miR-566 | 3.15 | 0.92 | 0.39 | 1.49 | 1.45E-02 | -2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-1268 | 10.19 | 1.33 | 7.39 | 0.37 | 2.58E-03 | -2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | -0.36 | 1.20 | 3.47E-03 | -2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-610 | 4.46 | 0.57 | 1.65 | 0.67 | 3.02E-04 | -2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-623 | 4.95 | 0.55 | 2.14 | 0.90 | 9.42E-04 | -2.81 | 7.0 |
| hsa-miR-877 | 4.47 | 0.65 | 1.65 | 1.12 | 3.09E-03 | -2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -1.14 | 1.00 | 1.44E-03 | -2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 6.06 | 0.56 | 6.59E-05 | -2.85 | 7.2 |
| hsa-miR-572 | 7.90 | 1.01 | 5.04 | 0.65 | 1.29E-03 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-940 | 8.91 | 0.72 | 6.05 | 0.76 | 7.02E-04 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-134 | 8.00 | 0.93 | 5.08 | 0.86 | 1.80E-03 | -2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | -0.14 | 0.79 | 2.30E-04 | -2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-1471 | 5.53 | 0.37 | 2.62 | 1.29 | 3.42E-03 | -2.92 | 7.5 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 2.62 | 0.55 | 7.49E-05 | -2.97 | 7.9 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 4.25 | 0.59 | 1.16E-04 | -2.99 | 7.9 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | -0.12 | 1.07 | 1.91E-03 | -3.05 | 8.3 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | -0.82 | 1.08 | 1.30E-03 | -3.08 | 8.5 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FA | | FA 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1225-5p | 11.79 | 0.95 | 8.71 | 0.57 | 5.05E-04 | -3.08 | 8.5 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.72 | 0.30 | -1.38 | 0.78 | 1.53E-04 | -3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.83 | 1.05 | 8.69 | 0.76 | 1.20E-03 | -3.14 | 8.8 |
| hsa-miR-659 | 5.53 | 0.63 | 2.36 | 0.93 | 6.76E-04 | -3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-1183 | 6.22 | 0.69 | 3.04 | 1.31 | 3.35E-03 | -3.18 | 9.1 |
| hsa-miR-1321 | 3.74 | 0.75 | 0.48 | 0.58 | 1.56E-04 | -3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | -0.64 | 1.29 | 2.18E-03 | -3.36 | 10.2 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.26 | 0.23 | 5.87 | 1.73 | 6.41E-03 | -3.38 | 10.4 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 0.41 | 1.72 | 6.93E-03 | -3.40 | 10.5 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -1.31 | 1.49 | 4.19E-03 | -3.40 | 10.5 |
| hsa-miR-150* | 7.49 | 0.70 | 4.08 | 0.64 | 1.19E-04 | -3.42 | 10.7 |
| hsa-miR-483-5p | 8.47 | 0.79 | 5.02 | 0.82 | 3.79E-04 | -3.45 | 11.0 |
| hsa-miR-765 | 6.63 | 0.70 | 3.01 | 1.05 | 6.05E-04 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 0.89 | 1.06 | 5.29E-04 | -3.66 | 12.6 |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | 0.45 | 1.38 | 1.44E-03 | -3.69 | 12.9 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 0.84 | 1.62 | 2.93E-03 | -3.85 | 14.4 |
| hsa-miR-198 | 4.90 | 0.65 | 1.05 | 0.66 | 4.97E-05 | -3.85 | 14.5 |
| hsa-miR-92b* | 2.96 | 0.56 | -0.89 | 1.18 | 5.65E-04 | -3.86 | 14.5 |
| hsa-miR-1182 | 4.76 | 0.77 | 0.89 | 0.88 | 2.20E-04 | -3.88 | 14.7 |
| hsa-miR-187* | 4.73 | 0.70 | 0.84 | 1.40 | 1.56E-03 | -3.88 | 14.8 |
| hsa-miR-1300 | 7.80 | 0.79 | 3.75 | 1.14 | 5.35E-04 | -4.05 | 16.6 |
| hsa-miR-663 | 8.63 | 0.75 | 4.45 | 1.10 | 3.47E-04 | -4.18 | 18.1 |
| hsa-miR-1202 | 13.75 | 0.81 | 9.38 | 0.66 | 4.28E-05 | -4.37 | 20.7 |
| hsa-miR-206 | 5.33 | 3.16 | -0.30 | 1.16 | 7.27E-03 | -5.63 | 49.6 |

【 0 1 6 6 】

実施例 10 miRNA 発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節と甲状腺濾胞癌を区別する

過形成結節試料と甲状腺濾胞癌試料の間では、合計で 150 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$)。NOD 試料と比較して FTC 試料では、これらのうち、24 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log2 差 (FTC 対 NOD) 1)、126 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (FTC 対 NOD) -1) (表 12)。これらのうち、hsa-miR-1274a の発現は FTC 試料で 10 倍を超えて高く、6 種類の miRNA (hsa-miR-1274b、-1260、-720、-182、-142-3p、及び -96) の発現が 5 ~ 10 倍増加していた。

【 0 1 6 7 】

(表 12) FTC 及び NOD 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | NOD | | FTC | | FTC 対 NOD | | 倍率 変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|----------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1274a | 4.74 | 1.03 | 8.23 | 0.72 | 5.48E-04 | 3.49 | 11.2 |
| hsa-miR-1274b | 8.53 | 0.95 | 11.77 | 0.70 | 6.03E-04 | 3.24 | 9.4 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 9.49 | 0.60 | 4.85E-04 | 2.99 | 7.9 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 13.21 | 0.64 | 4.31E-04 | 2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-182 | 1.79 | 0.79 | 4.50 | 1.38 | 1.03E-02 | 2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-142-3p | 7.20 | 1.09 | 9.73 | 1.31 | 1.77E-02 | 2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-96 | 7.09 | 0.38 | 9.53 | 1.14 | 4.75E-03 | 2.44 | 5.4 |
| hsa-miR-148a* | 0.37 | 0.58 | 2.35 | 0.67 | 2.32E-03 | 1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 4.98 | 0.44 | 5.07E-04 | 1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-148a | 10.18 | 0.47 | 11.79 | 0.72 | 6.39E-03 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-183 | 6.08 | 0.43 | 7.67 | 1.17 | 3.69E-02 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-181a* | 3.26 | 0.41 | 4.80 | 0.73 | 7.38E-03 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-141* | 2.70 | 0.63 | 4.23 | 0.52 | 5.04E-03 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-200c* | 1.03 | 0.53 | 2.57 | 0.40 | 1.63E-03 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-32 | 3.64 | 0.87 | 5.08 | 0.46 | 1.49E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-21* | 4.43 | 0.17 | 5.87 | 0.74 | 7.26E-03 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-182* | -0.26 | 0.47 | 1.12 | 0.70 | 1.17E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-340* | 3.30 | 0.54 | 4.62 | 0.31 | 2.36E-03 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-21 | 13.28 | 0.37 | 14.52 | 0.58 | 7.55E-03 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-15a | 10.48 | 0.47 | 11.65 | 0.39 | 4.37E-03 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-34a | 10.89 | 0.21 | 12.03 | 0.62 | 1.08E-02 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-146a | 6.97 | 0.24 | 8.10 | 0.68 | 1.64E-02 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-340 | 4.68 | 0.47 | 5.80 | 0.41 | 6.46E-03 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-15a* | 0.91 | 0.35 | 1.93 | 0.52 | 1.22E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-23a* | 4.50 | 0.50 | 3.50 | 0.33 | 8.30E-03 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-1910 | -0.66 | 0.59 | -1.67 | 0.19 | 7.75E-03 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-let-7c* | 0.97 | 0.24 | -0.07 | 0.63 | 1.74E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-100 | 11.66 | 0.24 | 10.62 | 0.75 | 3.38E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-658 | 1.16 | 0.56 | 0.11 | 0.71 | 4.59E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-let-7g* | -0.02 | 0.56 | -1.09 | 0.50 | 1.93E-02 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-296-5p | 4.51 | 0.68 | 3.43 | 0.39 | 2.04E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-432 | 3.26 | 0.58 | 2.12 | 0.63 | 2.78E-02 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-1285 | 3.38 | 0.58 | 2.24 | 0.49 | 1.46E-02 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-501-3p | 4.63 | 0.23 | 3.45 | 0.46 | 2.21E-03 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-1244 | 2.06 | 0.85 | 0.87 | 0.64 | 4.67E-02 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-99b* | 2.95 | 0.29 | 1.74 | 0.46 | 2.55E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-193b* | 4.70 | 0.59 | 3.48 | 0.44 | 9.34E-03 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-509-5p | 1.19 | 0.42 | -0.04 | 0.93 | 4.58E-02 | -1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-193a-5p | 6.14 | 0.51 | 4.90 | 0.52 | 9.03E-03 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-1307 | 3.37 | 0.39 | 2.12 | 0.51 | 5.20E-03 | -1.25 | 2.4 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FTC | | FTC 対 NOD | | 倍率 変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|----------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-125a-3p | 7.33 | 0.40 | 6.09 | 0.69 | 1.54E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 1.71 | 0.64 | 9.63E-03 | -1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-886-5p | 0.16 | 0.98 | -1.17 | 0.54 | 3.51E-02 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-550 | 3.70 | 0.30 | 2.37 | 0.52 | 2.71E-03 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-508-5p | 0.24 | 1.03 | -1.13 | 0.51 | 3.41E-02 | -1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-708 | 2.61 | 0.40 | 1.22 | 1.04 | 4.23E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-28-3p | 2.09 | 0.21 | 0.68 | 0.93 | 2.21E-02 | -1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-1249 | 5.93 | 0.74 | 4.52 | 0.53 | 1.22E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-1208 | 3.69 | 0.27 | 2.25 | 0.60 | 3.20E-03 | -1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-194* | 1.50 | 0.63 | -0.04 | 0.61 | 7.56E-03 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-486-3p | 2.16 | 1.04 | 0.61 | 0.84 | 4.16E-02 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 4.16 | 0.57 | 3.03E-03 | -1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-557 | 6.23 | 0.77 | 4.66 | 0.55 | 9.08E-03 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-639 | 0.97 | 0.48 | -0.61 | 0.73 | 7.36E-03 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-33b* | 4.27 | 0.51 | 2.68 | 0.47 | 1.80E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-139-5p | 6.89 | 0.32 | 5.29 | 1.11 | 2.82E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-595 | 1.81 | 0.36 | 0.18 | 0.21 | 5.53E-05 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-422a | 3.64 | 0.36 | 2.01 | 0.84 | 8.83E-03 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-769-3p | 3.34 | 0.64 | 1.71 | 0.57 | 4.78E-03 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-214 | 9.42 | 0.44 | 7.78 | 1.27 | 4.54E-02 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-525-5p | 2.15 | 0.49 | 0.52 | 0.56 | 2.60E-03 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-665 | 4.46 | 0.24 | 2.81 | 0.86 | 7.90E-03 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 2.39 | 0.76 | 5.17E-03 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-1299 | 4.40 | 0.44 | 2.69 | 0.52 | 1.25E-03 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-122 | 2.20 | 1.35 | 0.49 | 0.58 | 3.58E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-574-5p | 7.52 | 0.63 | 5.80 | 0.57 | 3.45E-03 | -1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-877 | 4.47 | 0.65 | 2.71 | 0.70 | 6.47E-03 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 2.97 | 0.64 | 2.12E-03 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-138 | 6.61 | 0.71 | 4.85 | 1.20 | 3.68E-02 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-575 | 10.16 | 0.66 | 8.39 | 0.84 | 1.10E-02 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 3.73 | 0.42 | 3.91E-04 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | 1.59 | 0.92 | 9.05E-03 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 1.72 | 0.88 | 6.77E-03 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-518e* | 2.03 | 0.27 | 0.19 | 0.73 | 2.09E-03 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-1291 | 2.99 | 0.68 | 1.11 | 1.41 | 4.57E-02 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 8.15 | 0.61 | 1.49E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-124 | 1.52 | 1.06 | -0.40 | 1.08 | 3.18E-02 | -1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 1.34 | 0.73 | 1.94E-03 | -1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-940 | 8.91 | 0.72 | 6.98 | 0.73 | 5.62E-03 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -0.25 | 0.82 | 4.91E-03 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 1.65 | 0.44 | 9.39E-05 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-1246 | 9.63 | 1.16 | 7.69 | 0.96 | 2.84E-02 | -1.94 | 3.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FTC | | FTC 対 NOD | | 倍率 変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|----------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-302c* | 1.62 | 0.71 | -0.34 | 0.94 | 1.08E-02 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-371-5p | 6.14 | 0.47 | 4.16 | 0.71 | 2.00E-03 | -1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-298 | 1.93 | 0.38 | -0.08 | 0.87 | 3.78E-03 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-614 | 2.05 | 0.67 | 0.04 | 0.66 | 2.78E-03 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-640 | 1.49 | 0.46 | -0.53 | 0.96 | 6.28E-03 | -2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 3.56 | 0.85 | 4.14E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | 0.74 | 0.84 | 2.68E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-1303 | 1.71 | 0.56 | -0.33 | 0.55 | 9.28E-04 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-188-5p | 7.46 | 0.63 | 5.41 | 0.89 | 6.21E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 1.75 | 0.74 | 2.09E-03 | -2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-1308 | 10.04 | 0.87 | 7.97 | 0.57 | 3.51E-03 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-583 | 2.59 | 0.74 | 0.52 | 1.41 | 3.34E-02 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-200a* | 4.34 | 0.33 | 2.23 | 1.29 | 1.61E-02 | -2.12 | 4.3 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 4.93 | 0.81 | 3.08E-03 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | -0.21 | 0.49 | 3.94E-04 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 6.76 | 0.73 | 1.25E-03 | -2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-610 | 4.46 | 0.57 | 2.28 | 0.91 | 4.36E-03 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | -0.44 | 0.85 | 2.29E-03 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.60 | 0.65 | 5.41 | 0.82 | 3.46E-03 | -2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-134 | 8.00 | 0.93 | 5.80 | 0.88 | 8.16E-03 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-1471 | 5.53 | 0.37 | 3.32 | 1.04 | 5.17E-03 | -2.21 | 4.6 |
| hsa-miR-200b* | 4.90 | 0.29 | 2.61 | 1.38 | 1.47E-02 | -2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 4.95 | 1.00 | 4.84E-03 | -2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 1.44 | 0.61 | 4.65E-04 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-518a-5p | 2.05 | 0.65 | -0.28 | 1.02 | 5.64E-03 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 1.20 | 0.98 | 3.80E-03 | -2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | -0.44 | 1.02 | 6.18E-03 | -2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-622 | 5.23 | 0.37 | 2.89 | 0.99 | 2.95E-03 | -2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | -0.12 | 0.50 | 2.22E-04 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-1268 | 10.19 | 1.33 | 7.82 | 0.51 | 7.46E-03 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | -0.14 | 0.90 | 2.30E-03 | -2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | -0.39 | 0.80 | 1.89E-03 | -2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.83 | 1.05 | 9.42 | 0.95 | 8.58E-03 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 2.93 | 1.11 | 6.68E-03 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.72 | 0.30 | -0.70 | 0.62 | 1.92E-04 | -2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-127-5p | 1.28 | 0.35 | -1.15 | 0.64 | 2.55E-04 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | -0.76 | 1.15 | 6.04E-03 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-150* | 7.49 | 0.70 | 5.02 | 0.98 | 3.87E-03 | -2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-1321 | 3.74 | 0.75 | 1.25 | 0.46 | 4.63E-04 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-1183 | 6.22 | 0.69 | 3.73 | 0.90 | 2.57E-03 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 0.89 | 0.77 | 5.25E-04 | -2.50 | 5.6 |
| hsa-miR-659 | 5.53 | 0.63 | 3.03 | 1.18 | 6.73E-03 | -2.50 | 5.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FTC | | FTC 対 NOD | | 倍率 変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|----------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1225-5p | 11.79 | 0.95 | 9.24 | 0.94 | 5.06E-03 | -2.55 | 5.9 |
| hsa-miR-638 | 10.95 | 1.00 | 8.39 | 0.59 | 1.91E-03 | -2.56 | 5.9 |
| hsa-miR-138-1* | 1.32 | 0.49 | -1.25 | 1.24 | 6.14E-03 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | -0.22 | 1.05 | 2.43E-03 | -2.67 | 6.3 |
| hsa-miR-572 | 7.90 | 1.01 | 5.22 | 0.61 | 1.64E-03 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | 0.02 | 0.64 | 4.32E-04 | -2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-483-5p | 8.47 | 0.79 | 5.75 | 1.18 | 5.68E-03 | -2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-566 | 3.15 | 0.92 | 0.32 | 0.98 | 3.15E-03 | -2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 1.69 | 0.95 | 1.40E-03 | -2.86 | 7.2 |
| hsa-miR-623 | 4.95 | 0.55 | 2.08 | 0.72 | 3.08E-04 | -2.88 | 7.3 |
| hsa-miR-765 | 6.63 | 0.70 | 3.72 | 1.08 | 2.33E-03 | -2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | -0.08 | 1.31 | 4.78E-03 | -3.00 | 8.0 |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | 1.11 | 1.21 | 2.26E-03 | -3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-663 | 8.63 | 0.75 | 5.58 | 1.19 | 3.01E-03 | -3.05 | 8.3 |
| hsa-miR-187* | 4.73 | 0.70 | 1.60 | 1.16 | 2.23E-03 | -3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | 0.83 | 0.94 | 6.30E-04 | -3.15 | 8.9 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 1.51 | 1.12 | 1.43E-03 | -3.18 | 9.0 |
| hsa-miR-1202 | 13.75 | 0.81 | 10.55 | 1.39 | 4.92E-03 | -3.20 | 9.2 |
| hsa-miR-1182 | 4.76 | 0.77 | 1.56 | 1.12 | 1.84E-03 | -3.21 | 9.2 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -1.12 | 1.32 | 3.38E-03 | -3.21 | 9.3 |
| hsa-miR-198 | 4.90 | 0.65 | 1.65 | 1.36 | 3.35E-03 | -3.25 | 9.5 |
| hsa-miR-1909* | 2.64 | 0.78 | -0.64 | 1.16 | 1.93E-03 | -3.28 | 9.7 |
| hsa-miR-1300 | 7.80 | 0.79 | 4.28 | 0.85 | 3.76E-04 | -3.53 | 11.5 |
| hsa-miR-133b | 9.40 | 3.03 | 5.78 | 1.31 | 4.51E-02 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-92b* | 2.96 | 0.56 | -0.83 | 0.95 | 2.07E-04 | -3.80 | 13.9 |
| hsa-miR-206 | 5.33 | 3.16 | 0.29 | 0.60 | 9.35E-03 | -5.04 | 32.9 |

【 0 1 6 8 】

実施例 1 1 miRNA 発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節と乳頭甲状腺癌を区別する

過形成結節試料と甲状腺乳頭癌試料の間では、合計で 262 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 13)。NOD 試料と比較して PTC 試料では、これらのうち、48 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し ($\text{Log2 差 (NOD 対 PTC)} = 1$)、152 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた ($\text{Log2 差 (NOD 対 PTC)} = -1$)。NOD 試料と比較して PTC 試料では、これらのうち、hsa-miR-146b-5p の発現が 100 倍を超えて増加し、7 種類の miRNA (hsa-miR-146b-3p、-551b、-221、-222、-221*、-31*、及び -31) の発現が 10 ~ 30 倍増加し、8 種類の miRNA (hsa-miR-1274a、-1274b、-142-3p、-375、-720、-21、-21*、-181a-2*) の発現が 5 ~ 10 倍増加していた。NOD 試料と比較して PTC 試料では、PTC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のうち、hsa-miR-206 の発現が少なくとも 40 分の 1 に低下し、34 種類の miRNA の発現が 10 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下し、47 種類の miRNA の発現が 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

【 0 1 6 9 】

(表 13) PTC 及び NOD 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | NOD | | PTC | | NOD 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-206 | 5.33 | 3.16 | -0.07 | 0.40 | 6.31E-03 | -5.39 | 42.1 |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | -0.92 | 0.83 | 2.03E-05 | -4.90 | 29.8 |
| hsa-miR-92b* | 2.96 | 0.56 | -1.87 | 0.74 | 1.25E-05 | -4.84 | 28.6 |
| hsa-miR-1202 | 13.75 | 0.81 | 9.02 | 0.95 | 9.73E-05 | -4.73 | 26.5 |
| hsa-miR-663 | 8.63 | 0.75 | 4.09 | 0.76 | 4.46E-05 | -4.54 | 23.2 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 0.27 | 0.56 | 8.50E-06 | -4.42 | 21.3 |
| hsa-miR-765 | 6.63 | 0.70 | 2.28 | 0.68 | 3.16E-05 | -4.35 | 20.4 |
| hsa-miR-1300 | 7.80 | 0.79 | 3.48 | 0.76 | 7.05E-05 | -4.32 | 20.0 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 0.34 | 0.48 | 9.70E-06 | -4.21 | 18.5 |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | -0.03 | 0.72 | 2.15E-05 | -4.17 | 18.0 |
| hsa-miR-659 | 5.53 | 0.63 | 1.42 | 0.91 | 1.22E-04 | -4.11 | 17.3 |
| hsa-miR-1182 | 4.76 | 0.77 | 0.68 | 0.68 | 6.26E-05 | -4.08 | 17.0 |
| hsa-miR-198 | 4.90 | 0.65 | 0.85 | 0.77 | 6.69E-05 | -4.05 | 16.6 |
| hsa-miR-483-5p | 8.47 | 0.79 | 4.52 | 0.79 | 1.45E-04 | -3.95 | 15.5 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -1.85 | 0.68 | 6.15E-05 | -3.94 | 15.3 |
| hsa-miR-187* | 4.73 | 0.70 | 0.80 | 0.86 | 1.61E-04 | -3.93 | 15.2 |
| hsa-miR-623 | 4.95 | 0.55 | 1.05 | 1.06 | 2.88E-04 | -3.91 | 15.0 |
| hsa-miR-1909* | 2.64 | 0.78 | -1.25 | 0.45 | 3.14E-05 | -3.89 | 14.8 |
| hsa-miR-572 | 7.90 | 1.01 | 4.08 | 0.45 | 1.23E-04 | -3.82 | 14.1 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | -1.44 | 0.82 | 1.18E-04 | -3.70 | 13.0 |
| hsa-miR-7 | 10.99 | 1.81 | 7.30 | 1.72 | 1.65E-02 | -3.70 | 13.0 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | -0.73 | 0.79 | 1.87E-04 | -3.66 | 12.6 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.83 | 1.05 | 8.19 | 0.66 | 3.73E-04 | -3.64 | 12.5 |
| hsa-miR-638 | 10.95 | 1.00 | 7.32 | 0.50 | 1.80E-04 | -3.63 | 12.4 |
| hsa-miR-1268 | 10.19 | 1.33 | 6.57 | 0.52 | 7.63E-04 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-1183 | 6.22 | 0.69 | 2.62 | 0.61 | 6.91E-05 | -3.60 | 12.2 |
| hsa-miR-150* | 7.49 | 0.70 | 3.89 | 0.62 | 7.96E-05 | -3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-1321 | 3.74 | 0.75 | 0.17 | 0.39 | 3.55E-05 | -3.57 | 11.9 |
| hsa-miR-1225-5p | 11.79 | 0.95 | 8.28 | 0.48 | 1.67E-04 | -3.52 | 11.4 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | -1.06 | 0.52 | 1.79E-05 | -3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 3.74 | 0.72 | 1.00E-04 | -3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-134 | 8.00 | 0.93 | 4.56 | 0.60 | 2.65E-04 | -3.43 | 10.8 |
| hsa-miR-566 | 3.15 | 0.92 | -0.20 | 0.64 | 3.36E-04 | -3.36 | 10.3 |

10

20

30

| miRNA | NOD | | PTC | | NOD 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1224-5p | 7.60 | 0.65 | 4.26 | 0.47 | 4.40E-05 | -3.34 | 10.1 |
| hsa-miR-371-5p | 6.14 | 0.47 | 2.81 | 0.43 | 1.08E-05 | -3.34 | 10.1 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | -1.42 | 0.60 | 1.33E-04 | -3.32 | 10.0 |
| hsa-miR-1291 | 2.99 | 0.68 | -0.24 | 0.49 | 7.16E-05 | -3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-1471 | 5.53 | 0.37 | 2.31 | 0.52 | 1.61E-05 | -3.22 | 9.3 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 0.32 | 0.75 | 1.76E-04 | -3.22 | 9.3 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 5.75 | 0.45 | 1.28E-05 | -3.16 | 8.9 |
| hsa-miR-583 | 2.59 | 0.74 | -0.56 | 0.48 | 1.13E-04 | -3.15 | 8.9 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.72 | 0.30 | -1.42 | 0.20 | 3.03E-07 | -3.14 | 8.8 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | 0.27 | 1.30 | 2.61E-03 | -3.12 | 8.7 |
| hsa-miR-877 | 4.47 | 0.65 | 1.45 | 1.15 | 2.38E-03 | -3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | -0.28 | 1.25 | 3.56E-03 | -3.00 | 8.0 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 2.62 | 0.73 | 2.51E-04 | -2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 7.09 | 0.28 | 8.39E-06 | -2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-204 | 8.22 | 0.45 | 5.26 | 0.80 | 3.17E-04 | -2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-373* | 3.17 | 0.97 | 0.24 | 0.68 | 1.08E-03 | -2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -1.19 | 0.58 | 1.22E-04 | -2.88 | 7.4 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | -1.13 | 0.67 | 1.37E-04 | -2.87 | 7.3 |
| hsa-miR-138-1* | 1.32 | 0.49 | -1.55 | 0.61 | 1.22E-04 | -2.87 | 7.3 |
| hsa-miR-940 | 8.91 | 0.72 | 6.07 | 0.15 | 5.24E-05 | -2.84 | 7.1 |
| hsa-miR-622 | 5.23 | 0.37 | 2.40 | 0.69 | 1.54E-04 | -2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-422a | 3.64 | 0.36 | 0.82 | 1.09 | 1.71E-03 | -2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-630 | 6.83 | 0.59 | 4.01 | 1.11 | 2.59E-03 | -2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | -0.04 | 0.28 | 2.15E-06 | -2.81 | 7.0 |
| hsa-miR-188-5p | 7.46 | 0.63 | 4.66 | 0.39 | 7.57E-05 | -2.79 | 6.9 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 0.47 | 0.50 | 3.11E-05 | -2.79 | 6.9 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 0.78 | 0.98 | 1.22E-03 | -2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-1246 | 9.63 | 1.16 | 6.87 | 1.37 | 1.50E-02 | -2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 1.03 | 0.60 | 1.55E-04 | -2.73 | 6.7 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | -0.49 | 0.55 | 1.29E-04 | -2.73 | 6.6 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 4.34 | 0.45 | 8.61E-05 | -2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-298 | 1.93 | 0.38 | -0.78 | 0.66 | 1.68E-04 | -2.71 | 6.5 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 1.11 | 0.79 | 5.86E-04 | -2.69 | 6.5 |
| hsa-miR-7-2* | 3.76 | 1.18 | 1.08 | 1.28 | 1.43E-02 | -2.69 | 6.4 |
| hsa-miR-610 | 4.46 | 0.57 | 1.81 | 0.58 | 2.45E-04 | -2.65 | 6.3 |
| hsa-miR-640 | 1.49 | 0.46 | -1.15 | 0.15 | 5.34E-06 | -2.64 | 6.3 |
| hsa-miR-1308 | 10.04 | 0.87 | 7.42 | 0.76 | 1.93E-03 | -2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 0.98 | 0.16 | 1.37E-07 | -2.60 | 6.1 |
| hsa-miR-605 | 3.72 | 1.03 | 1.15 | 0.60 | 2.24E-03 | -2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-486-5p | 8.61 | 0.71 | 6.05 | 0.90 | 2.38E-03 | -2.56 | 5.9 |
| hsa-miR-518a-5p | 2.05 | 0.65 | -0.45 | 0.45 | 2.43E-04 | -2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-873 | 3.30 | 0.83 | 0.81 | 0.78 | 2.40E-03 | -2.49 | 5.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | PTC | | NOD 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-302c* | 1.62 | 0.71 | -0.80 | 0.61 | 8.95E-04 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-575 | 10.16 | 0.66 | 7.75 | 0.45 | 3.29E-04 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-1303 | 1.71 | 0.56 | -0.67 | 0.28 | 6.79E-05 | -2.38 | 5.2 |
| hsa-miR-584 | 4.38 | 0.49 | 2.03 | 0.45 | 1.33E-04 | -2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 2.99 | 0.48 | 4.54E-04 | -2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-125b-1* | 3.14 | 1.31 | 0.81 | 0.78 | 1.26E-02 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-129-5p | 2.48 | 0.82 | 0.15 | 0.60 | 1.69E-03 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 1.10 | 0.47 | 6.65E-05 | -2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-557 | 6.23 | 0.77 | 3.95 | 0.56 | 1.33E-03 | -2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-769-3p | 3.34 | 0.64 | 1.08 | 0.49 | 5.04E-04 | -2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | -0.34 | 0.68 | 9.37E-04 | -2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | -0.58 | 0.37 | 1.15E-04 | -2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | -0.24 | 1.27 | 1.55E-02 | -2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-127-5p | 1.28 | 0.35 | -0.95 | 0.60 | 3.29E-04 | -2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.63 | 0.99 | 1.43 | 0.65 | 5.13E-03 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-614 | 2.05 | 0.67 | -0.10 | 0.84 | 4.18E-03 | -2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-451 | 14.94 | 0.59 | 12.86 | 0.80 | 3.55E-03 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-525-5p | 2.15 | 0.49 | 0.07 | 0.40 | 2.05E-04 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 1.98 | 0.52 | 2.61E-04 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-1249 | 5.93 | 0.74 | 3.86 | 0.43 | 1.14E-03 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-486-3p | 2.16 | 1.04 | 0.10 | 1.00 | 1.93E-02 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 2.68 | 0.34 | 7.08E-05 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 0.92 | 0.46 | 1.56E-04 | -2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-602 | 3.88 | 0.51 | 1.86 | 0.42 | 3.32E-04 | -2.02 | 4.0 |
| hsa-miR-135a* | 5.61 | 0.85 | 3.61 | 0.32 | 1.70E-03 | -2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-1299 | 4.40 | 0.44 | 2.40 | 0.90 | 4.94E-03 | -2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-138 | 6.61 | 0.71 | 4.62 | 1.08 | 1.57E-02 | -1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-124 | 1.52 | 1.06 | -0.38 | 0.31 | 6.07E-03 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 3.85 | 0.48 | 6.04E-04 | -1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-886-5p | 0.16 | 0.98 | -1.68 | 0.30 | 4.95E-03 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-195* | 2.04 | 0.32 | 0.21 | 0.87 | 5.51E-03 | -1.83 | 3.6 |
| hsa-miR-658 | 1.16 | 0.56 | -0.65 | 0.32 | 4.55E-04 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-501-3p | 4.63 | 0.23 | 2.83 | 0.27 | 1.35E-05 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-33b* | 4.27 | 0.51 | 2.52 | 0.25 | 2.42E-04 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-363 | 6.43 | 0.54 | 4.69 | 0.85 | 9.80E-03 | -1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-194* | 1.50 | 0.63 | -0.19 | 0.55 | 3.54E-03 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-1307 | 3.37 | 0.39 | 1.68 | 0.58 | 1.63E-03 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-550 | 3.70 | 0.30 | 2.03 | 0.27 | 4.86E-05 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-1285 | 3.38 | 0.58 | 1.71 | 0.43 | 1.58E-03 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-1208 | 3.69 | 0.27 | 2.02 | 1.01 | 1.56E-02 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-125a-3p | 7.33 | 0.40 | 5.67 | 0.46 | 7.04E-04 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-144* | 5.70 | 1.02 | 4.08 | 0.88 | 3.79E-02 | -1.62 | 3.1 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | PTC | | NOD 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-612 | 0.44 | 0.95 | -1.16 | 0.49 | 1.29E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-664* | 6.43 | 0.81 | 4.83 | 0.37 | 5.40E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 3.94 | 0.67 | 4.62E-03 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1275 | 8.12 | 0.52 | 6.55 | 0.47 | 2.04E-03 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-184 | 2.83 | 0.43 | 1.27 | 0.48 | 1.41E-03 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-152 | 7.76 | 0.51 | 6.19 | 0.48 | 2.09E-03 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-1244 | 2.06 | 0.85 | 0.50 | 0.47 | 9.53E-03 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-193b* | 4.70 | 0.59 | 3.15 | 0.31 | 1.39E-03 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-760 | 4.31 | 0.36 | 2.76 | 1.00 | 2.33E-02 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-28-3p | 2.09 | 0.21 | 0.55 | 0.88 | 1.16E-02 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-639 | 0.97 | 0.48 | -0.51 | 0.72 | 9.83E-03 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-345 | 4.32 | 0.16 | 2.86 | 0.49 | 7.72E-04 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-122 | 2.20 | 1.35 | 0.75 | 0.22 | 4.67E-02 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-1323 | 2.66 | 0.34 | 1.22 | 0.35 | 4.51E-04 | -1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-183* | 1.38 | 0.66 | -0.03 | 1.02 | 4.96E-02 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-296-5p | 4.51 | 0.68 | 3.13 | 0.22 | 3.49E-03 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-139-5p | 6.89 | 0.32 | 5.51 | 0.53 | 2.63E-03 | -1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-518e* | 2.03 | 0.27 | 0.67 | 0.38 | 5.35E-04 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-145 | 10.71 | 0.24 | 9.37 | 0.28 | 1.30E-04 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-876-3p | 1.74 | 0.54 | 0.41 | 0.55 | 8.23E-03 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-595 | 1.81 | 0.36 | 0.49 | 0.32 | 5.96E-04 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-300 | 0.19 | 0.55 | -1.13 | 0.26 | 1.86E-03 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-214 | 9.42 | 0.44 | 8.16 | 0.85 | 3.21E-02 | -1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-1910 | -0.66 | 0.59 | -1.90 | 0.24 | 3.33E-03 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-432 | 3.26 | 0.58 | 2.03 | 0.77 | 3.41E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-1270 | 2.47 | 0.46 | 1.27 | 0.39 | 3.85E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-887 | 4.02 | 0.29 | 2.82 | 0.46 | 2.74E-03 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-652 | 6.41 | 0.29 | 5.22 | 0.29 | 5.18E-04 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-574-5p | 7.52 | 0.63 | 6.36 | 0.28 | 7.18E-03 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-708 | 2.61 | 0.40 | 1.48 | 0.42 | 4.83E-03 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-512-3p | 5.11 | 0.05 | 4.04 | 0.37 | 7.45E-04 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-1826 | 6.34 | 0.42 | 5.33 | 0.70 | 3.97E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-483-3p | 1.44 | 0.33 | 0.43 | 0.35 | 3.11E-03 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-23a* | 4.50 | 0.50 | 3.49 | 0.59 | 2.96E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-143 | 8.32 | 0.44 | 7.32 | 0.28 | 4.28E-03 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-let-7i | 13.53 | 0.24 | 14.53 | 0.18 | 1.77E-04 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-200c* | 1.03 | 0.53 | 2.06 | 0.34 | 9.62E-03 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-34b* | 6.55 | 0.45 | 7.62 | 0.54 | 1.60E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-181a* | 3.26 | 0.41 | 4.36 | 0.24 | 1.51E-03 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-892b | 4.67 | 0.11 | 5.77 | 0.82 | 3.44E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-625 | 5.03 | 0.21 | 6.17 | 0.25 | 1.78E-04 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-96 | 7.09 | 0.38 | 8.25 | 0.45 | 4.71E-03 | 1.16 | 2.2 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | PTC | | NOD 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-181a | 10.11 | 0.48 | 11.28 | 0.33 | 3.28E-03 | 1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-542-5p | 5.62 | 0.41 | 6.80 | 0.87 | 4.20E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-1305 | 7.07 | 0.50 | 8.28 | 0.53 | 1.03E-02 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-222* | -0.77 | 0.35 | 0.46 | 0.73 | 1.78E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-15a* | 0.91 | 0.35 | 2.18 | 0.39 | 1.47E-03 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-200a | 8.86 | 0.32 | 10.22 | 0.52 | 2.60E-03 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-34a* | 3.70 | 0.12 | 5.07 | 0.21 | 8.59E-06 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-429 | 7.59 | 0.20 | 8.97 | 0.55 | 2.10E-03 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-141* | 2.70 | 0.63 | 4.09 | 0.36 | 4.16E-03 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-181b | 8.16 | 0.41 | 9.59 | 0.52 | 2.89E-03 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-542-3p | 4.93 | 0.37 | 6.39 | 0.81 | 1.27E-02 | 1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-450a | 4.07 | 0.66 | 5.54 | 0.74 | 1.71E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-15a | 10.48 | 0.47 | 12.01 | 0.32 | 6.22E-04 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-200b | 10.22 | 0.06 | 11.78 | 0.50 | 5.00E-04 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-150 | 8.70 | 0.28 | 10.28 | 1.21 | 3.99E-02 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-135b | 9.05 | 0.63 | 10.66 | 0.71 | 9.24E-03 | 1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-424 | 8.84 | 0.42 | 10.51 | 0.68 | 3.60E-03 | 1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-34a | 10.89 | 0.21 | 12.59 | 0.24 | 1.02E-05 | 1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-146a | 6.97 | 0.24 | 8.74 | 1.29 | 3.18E-02 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-503 | 3.72 | 0.73 | 5.74 | 0.81 | 6.05E-03 | 2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 5.53 | 0.38 | 4.45E-05 | 2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-142-5p | 4.15 | 0.97 | 6.34 | 1.33 | 2.84E-02 | 2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-514 | 0.68 | 0.46 | 2.93 | 0.86 | 2.21E-03 | 2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-155 | 5.86 | 0.20 | 8.15 | 0.89 | 1.55E-03 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 8.82 | 0.47 | 1.35E-03 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.90 | 0.52 | 6.23 | 0.66 | 6.88E-04 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-21* | 4.43 | 0.17 | 6.77 | 0.63 | 1.87E-04 | 2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-21 | 13.28 | 0.37 | 15.85 | 0.45 | 3.80E-05 | 2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 12.95 | 0.34 | 2.14E-04 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-375 | 4.00 | 2.15 | 6.74 | 1.20 | 4.45E-02 | 2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-142-3p | 7.20 | 1.09 | 9.95 | 1.39 | 1.45E-02 | 2.75 | 6.7 |
| hsa-miR-1274b | 8.53 | 0.95 | 11.33 | 0.39 | 5.04E-04 | 2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-1274a | 4.74 | 1.03 | 7.71 | 0.50 | 7.32E-04 | 2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-31 | 6.80 | 1.81 | 10.14 | 0.64 | 5.96E-03 | 3.34 | 10.1 |
| hsa-miR-31* | 5.23 | 1.63 | 8.58 | 0.56 | 3.42E-03 | 3.35 | 10.2 |
| hsa-miR-221* | 5.14 | 0.24 | 8.71 | 0.86 | 9.54E-05 | 3.57 | 11.9 |
| hsa-miR-222 | 6.60 | 0.81 | 10.25 | 0.58 | 1.01E-04 | 3.65 | 12.6 |
| hsa-miR-221 | 6.94 | 0.35 | 10.60 | 0.73 | 3.82E-05 | 3.66 | 12.7 |
| hsa-miR-551b | 5.32 | 0.11 | 9.98 | 0.58 | 1.09E-06 | 4.65 | 25.2 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.13 | 0.41 | 3.73 | 1.12 | 8.22E-05 | 4.85 | 28.9 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.65 | 0.79 | 14.41 | 0.92 | 8.03E-06 | 6.76 | 108.5 |

【 0 1 7 0 】

実施例 1 2 miRNA 発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節と甲状腺乳頭癌濾胞
壱型を区別する

過形成結節試料と甲状腺乳頭癌濾胞壱型の試料の間では、合計で 195 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 14)。NOD 試料と比較して FVPTC では、これらのうち、40 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (

10

20

30

40

50

Log2差 (FVPTC対NOD) 1)、117種類の発現が少なくとも2分の1に低下していた (Log2差 (FVPTC対NOD) 1)。FVPTC試料では、これらのうち、hsa-miR-146b-5pの発現が40倍を超えて増加し、11種類のmiRNA (hsa-miR-551b、-146b-3p、-31、-221、-31*、-222、-221*、-1274a、-1274b、-720、及び-503)の発現が5~10倍増加していた。NOD試料と比較してFVPTC試料では、PTC試料で平均レベルより低い発現を示したmiRNAのうち、4種類 (hsa-miR-92b、-631、-551b*、及び-934)の発現が10分の1~20分の1に低下し、33種類のmiRNAの発現が5分の1~10分の1に低下していた。

【0171】

(表14) FVPTC及びNOD試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | NOD | | FVPTC | | FVPTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-146b-5p | 7.65 | 0.79 | 13.20 | 1.09 | 1.70E-04 | 5.56 | 47.0 |
| hsa-miR-551b | 5.32 | 0.11 | 8.99 | 0.76 | 7.57E-05 | 3.66 | 12.7 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.13 | 0.41 | 2.46 | 1.30 | 1.90E-03 | 3.59 | 12.0 |
| hsa-miR-31 | 6.80 | 1.81 | 10.06 | 1.12 | 2.21E-02 | 3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-221 | 6.94 | 0.35 | 10.19 | 0.98 | 7.90E-04 | 3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-31* | 5.23 | 1.63 | 8.47 | 1.06 | 1.59E-02 | 3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-222 | 6.60 | 0.81 | 9.66 | 0.79 | 1.66E-03 | 3.06 | 8.4 |
| hsa-miR-221* | 5.14 | 0.24 | 8.06 | 0.85 | 5.89E-04 | 2.92 | 7.6 |
| hsa-miR-1274a | 4.74 | 1.03 | 7.40 | 0.66 | 5.01E-03 | 2.65 | 6.3 |
| hsa-miR-1274b | 8.53 | 0.95 | 11.10 | 0.59 | 3.72E-03 | 2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 12.82 | 0.50 | 1.49E-03 | 2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-503 | 3.72 | 0.73 | 6.07 | 1.04 | 1.01E-02 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-21* | 4.43 | 0.17 | 6.73 | 0.32 | 1.49E-05 | 2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-142-3p | 7.20 | 1.09 | 9.30 | 1.25 | 4.44E-02 | 2.10 | 4.3 |
| hsa-miR-542-3p | 4.93 | 0.37 | 7.01 | 1.32 | 2.26E-02 | 2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 8.51 | 0.59 | 8.78E-03 | 2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.90 | 0.52 | 5.91 | 1.15 | 1.89E-02 | 2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 5.34 | 0.41 | 2.89E-04 | 1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-424 | 8.84 | 0.42 | 10.75 | 1.38 | 3.82E-02 | 1.91 | 3.8 |

10

20

30

| miRNA | NOD | | FVPTC | | FVPTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|------------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-542-5p | 5.62 | 0.41 | 7.34 | 1.07 | 2.37E-02 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-21 | 13.28 | 0.37 | 14.94 | 0.64 | 4.05E-03 | 1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-146a | 6.97 | 0.24 | 8.61 | 1.03 | 2.11E-02 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-222* | -0.77 | 0.35 | 0.85 | 0.42 | 1.01E-03 | 1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-155 | 5.86 | 0.20 | 7.48 | 0.68 | 3.79E-03 | 1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-200b | 10.22 | 0.06 | 11.82 | 0.67 | 3.26E-03 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-429 | 7.59 | 0.20 | 9.17 | 0.77 | 7.30E-03 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-34a | 10.89 | 0.21 | 12.33 | 0.27 | 1.42E-04 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-200a | 8.86 | 0.32 | 10.20 | 0.62 | 8.20E-03 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-181b | 8.16 | 0.41 | 9.48 | 0.84 | 2.97E-02 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-15a | 10.48 | 0.47 | 11.73 | 0.60 | 1.67E-02 | 1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-15a* | 0.91 | 0.35 | 2.07 | 0.52 | 1.03E-02 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-509-3-5p | -0.64 | 0.34 | 0.49 | 0.65 | 2.10E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-let-7i | 13.53 | 0.24 | 14.62 | 0.43 | 4.69E-03 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-450b-5p | 0.53 | 0.33 | 1.61 | 0.81 | 4.99E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-886-3p | 8.15 | 0.52 | 9.21 | 0.51 | 2.81E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-34a* | 3.70 | 0.12 | 4.76 | 0.31 | 7.14E-04 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-211 | 0.30 | 0.50 | 1.36 | 0.41 | 1.77E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-200a* | 4.34 | 0.33 | 5.38 | 0.59 | 2.16E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-200c* | 1.03 | 0.53 | 2.07 | 0.45 | 2.51E-02 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-let-7e* | 1.65 | 0.54 | 2.67 | 0.53 | 3.61E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-1270 | 2.47 | 0.46 | 1.45 | 0.61 | 3.66E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-1301 | 1.60 | 0.30 | 0.53 | 0.77 | 4.02E-02 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-28-3p | 2.09 | 0.21 | 1.00 | 0.24 | 5.11E-04 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-296-5p | 4.51 | 0.68 | 3.36 | 0.54 | 3.93E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-210 | 6.41 | 0.24 | 5.26 | 0.39 | 2.47E-03 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 4.37 | 0.17 | 2.54E-03 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-658 | 1.16 | 0.56 | -0.02 | 0.28 | 9.21E-03 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-194* | 1.50 | 0.63 | 0.30 | 0.10 | 9.44E-03 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-345 | 4.32 | 0.16 | 3.11 | 0.68 | 1.39E-02 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-550 | 3.70 | 0.30 | 2.49 | 0.55 | 8.02E-03 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-432 | 3.26 | 0.58 | 2.04 | 0.63 | 2.92E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-125a-3p | 7.33 | 0.40 | 6.11 | 0.06 | 9.03E-04 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-664* | 6.43 | 0.81 | 5.17 | 0.37 | 3.05E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-1280 | 7.64 | 0.87 | 6.37 | 0.55 | 4.89E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 1.68 | 0.13 | 4.01E-04 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-193b* | 4.70 | 0.59 | 3.41 | 0.46 | 1.38E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-139-5p | 6.89 | 0.32 | 5.57 | 0.68 | 1.31E-02 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-152 | 7.76 | 0.51 | 6.38 | 0.23 | 2.53E-03 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-298 | 1.93 | 0.38 | 0.52 | 0.93 | 3.11E-02 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-33b* | 4.27 | 0.51 | 2.82 | 0.44 | 4.91E-03 | -1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-1249 | 5.93 | 0.74 | 4.46 | 0.77 | 3.28E-02 | -1.47 | 2.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FVPTC | | FVPTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 3.83 | 0.91 | 3.61E-02 | -1.51 | 2.9 |
| hsa-miR-760 | 4.31 | 0.36 | 2.76 | 0.33 | 7.18E-04 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-557 | 6.23 | 0.77 | 4.68 | 0.65 | 2.18E-02 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-602 | 3.88 | 0.51 | 2.32 | 0.47 | 4.09E-03 | -1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-640 | 1.49 | 0.46 | -0.07 | 0.79 | 1.41E-02 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-769-3p | 3.34 | 0.64 | 1.76 | 0.44 | 6.54E-03 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1307 | 3.37 | 0.39 | 1.77 | 0.52 | 2.76E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-584 | 4.38 | 0.49 | 2.77 | 0.95 | 2.31E-02 | -1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-124 | 1.52 | 1.06 | -0.10 | 0.41 | 2.86E-02 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-501-3p | 4.63 | 0.23 | 3.01 | 0.18 | 3.06E-05 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-518a-5p | 2.05 | 0.65 | 0.40 | 0.87 | 2.26E-02 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | 0.22 | 0.81 | 1.27E-02 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-1285 | 3.38 | 0.58 | 1.68 | 0.67 | 8.49E-03 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-1308 | 10.04 | 0.87 | 8.34 | 0.99 | 4.15E-02 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 3.03 | 0.31 | 5.35E-04 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-1471 | 5.53 | 0.37 | 3.83 | 0.89 | 1.22E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-583 | 2.59 | 0.74 | 0.88 | 0.95 | 2.94E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-127-5p | 1.28 | 0.35 | -0.44 | 0.41 | 6.91E-04 | -1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | 0.52 | 0.72 | 8.11E-03 | -1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 2.08 | 1.06 | 2.52E-02 | -1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-138 | 6.61 | 0.71 | 4.85 | 0.81 | 1.69E-02 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 3.94 | 0.25 | 5.17E-04 | -1.78 | 3.4 |
| hsa-miR-575 | 10.16 | 0.66 | 8.34 | 0.42 | 3.54E-03 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-1208 | 3.69 | 0.27 | 1.83 | 0.93 | 8.66E-03 | -1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-525-5p | 2.15 | 0.49 | 0.27 | 0.60 | 2.85E-03 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 1.69 | 0.36 | 9.68E-05 | -1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-614 | 2.05 | 0.67 | 0.15 | 0.41 | 2.83E-03 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 2.15 | 0.43 | 4.75E-04 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-188-5p | 7.46 | 0.63 | 5.53 | 0.82 | 9.83E-03 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | 0.84 | 0.74 | 3.05E-03 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 1.44 | 0.66 | 1.66E-03 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.26 | 0.23 | 7.31 | 0.64 | 1.21E-03 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-605 | 3.72 | 1.03 | 1.74 | 1.12 | 4.08E-02 | -1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 1.53 | 0.70 | 2.58E-03 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-566 | 3.15 | 0.92 | 1.14 | 0.67 | 1.23E-02 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-1303 | 1.71 | 0.56 | -0.30 | 1.02 | 1.36E-02 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 1.75 | 0.56 | 1.67E-03 | -2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-610 | 4.46 | 0.57 | 2.43 | 0.93 | 9.99E-03 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-373* | 3.17 | 0.97 | 1.09 | 0.50 | 8.77E-03 | -2.09 | 4.2 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 7.97 | 0.48 | 8.78E-04 | -2.09 | 4.3 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | 1.27 | 0.67 | 1.78E-03 | -2.12 | 4.4 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | -0.38 | 0.84 | 3.95E-03 | -2.12 | 4.4 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FVPTC | | FVPTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-877 | 4.47 | 0.65 | 2.34 | 0.85 | 7.32E-03 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 3.46 | 0.87 | 5.55E-03 | -2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-1291 | 2.99 | 0.68 | 0.85 | 0.93 | 9.84E-03 | -2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-134 | 8.00 | 0.93 | 5.83 | 1.03 | 2.01E-02 | -2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 4.89 | 0.85 | 5.26E-03 | -2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 6.74 | 0.52 | 6.38E-04 | -2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | -0.27 | 1.16 | 1.90E-02 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 5.06 | 0.98 | 8.44E-03 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 1.34 | 1.11 | 1.18E-02 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-622 | 5.23 | 0.37 | 3.01 | 0.81 | 2.42E-03 | -2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-483-5p | 8.47 | 0.79 | 6.22 | 1.20 | 2.05E-02 | -2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-659 | 5.53 | 0.63 | 3.28 | 0.92 | 6.76E-03 | -2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-639 | 0.97 | 0.48 | -1.31 | 0.68 | 1.53E-03 | -2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | -0.63 | 1.15 | 1.08E-02 | -2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.60 | 0.65 | 5.30 | 0.72 | 3.22E-03 | -2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-422a | 3.64 | 0.36 | 1.34 | 1.23 | 1.15E-02 | -2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-371-5p | 6.14 | 0.47 | 3.83 | 0.78 | 2.29E-03 | -2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-940 | 8.91 | 0.72 | 6.58 | 0.36 | 1.21E-03 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-1225-5p | 11.79 | 0.95 | 9.47 | 1.01 | 1.54E-02 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | -0.35 | 0.81 | 3.85E-03 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.83 | 1.05 | 9.46 | 1.03 | 1.79E-02 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 0.87 | 0.83 | 1.80E-03 | -2.39 | 5.2 |
| hsa-miR-302c* | 1.62 | 0.71 | -0.79 | 0.40 | 1.05E-03 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-873 | 3.30 | 0.83 | 0.89 | 1.45 | 2.81E-02 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | 0.04 | 0.98 | 4.72E-03 | -2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-1321 | 3.74 | 0.75 | 1.29 | 0.74 | 3.54E-03 | -2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-1183 | 6.22 | 0.69 | 3.77 | 0.86 | 4.36E-03 | -2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-198 | 4.90 | 0.65 | 2.44 | 1.28 | 1.42E-02 | -2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-150* | 7.49 | 0.70 | 5.00 | 0.77 | 2.97E-03 | -2.50 | 5.6 |
| hsa-miR-638 | 10.95 | 1.00 | 8.45 | 0.73 | 6.77E-03 | -2.50 | 5.6 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -0.82 | 0.98 | 4.07E-03 | -2.50 | 5.7 |
| hsa-miR-1182 | 4.76 | 0.77 | 2.24 | 1.06 | 8.27E-03 | -2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-765 | 6.63 | 0.70 | 4.00 | 1.15 | 7.77E-03 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-572 | 7.90 | 1.01 | 5.22 | 0.76 | 5.47E-03 | -2.69 | 6.4 |
| hsa-miR-623 | 4.95 | 0.55 | 2.25 | 1.11 | 4.71E-03 | -2.71 | 6.5 |
| hsa-miR-1268 | 10.19 | 1.33 | 7.45 | 0.90 | 1.42E-02 | -2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.72 | 0.30 | -1.06 | 0.54 | 1.05E-04 | -2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-204 | 8.22 | 0.45 | 5.44 | 2.07 | 3.92E-02 | -2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-1909* | 2.64 | 0.78 | -0.17 | 0.40 | 6.76E-04 | -2.81 | 7.0 |
| hsa-miR-138-1* | 1.32 | 0.49 | -1.51 | 0.57 | 2.83E-04 | -2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-663 | 8.63 | 0.75 | 5.77 | 1.09 | 4.93E-03 | -2.87 | 7.3 |
| hsa-miR-187* | 4.73 | 0.70 | 1.85 | 0.71 | 1.18E-03 | -2.88 | 7.4 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FVPTC | | FVPTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | 1.22 | 1.33 | 6.09E-03 | -2.92 | 7.6 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 1.62 | 1.06 | 2.37E-03 | -3.06 | 8.4 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | -0.16 | 1.28 | 5.71E-03 | -3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | -0.87 | 0.78 | 5.83E-04 | -3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-1202 | 13.75 | 0.81 | 10.61 | 1.63 | 1.36E-02 | -3.13 | 8.8 |
| hsa-miR-1300 | 7.80 | 0.79 | 4.60 | 1.19 | 4.21E-03 | -3.20 | 9.2 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 1.33 | 1.65 | 1.10E-02 | -3.22 | 9.3 |
| hsa-miR-129-5p | 2.48 | 0.82 | -0.79 | 1.02 | 2.49E-03 | -3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -1.42 | 1.12 | 1.83E-03 | -3.51 | 11.4 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | -0.79 | 0.69 | 3.15E-04 | -3.51 | 11.4 |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | 0.26 | 1.72 | 6.31E-03 | -3.71 | 13.1 |
| hsa-miR-92b* | 2.96 | 0.56 | -1.31 | 1.31 | 9.66E-04 | -4.27 | 19.3 |

【 0 1 7 2 】

実施例 1 3 miRNA 発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節と退形成性甲状腺癌を区別する

過形成結節試料と退形成性甲状腺癌の間では、合計で 166 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$)。NOD 試料と比較して ATC 試料では、これらのうち、29 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log2 差 (ATC 対 NOD) > 1)、121 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (ATC 対 NOD) < -1) (表 15)。NOD 試料と比較して ATC 試料では、これらのうち、hsa-miR-9*、-582-3p、及び -582-5p の発現が 30~50 倍増加し、6 種類の miRNA (hsa-miR-1274a、-155、-720、-1274b、-9、及び -1260) の発現が 10~30 倍増加し、6 種類の miRNA (hsa-miR-34c-5p、-592、-10a、-21、-21*、及び -210) の発現が 5~10 倍増加していた。NOD 試料と比較して ATC 試料では、ATC 試料で平均レベルより低い発現を示した miRNA のうち、9 種類 (hsa-miR-200c、-141、-429、-200a、-200b、-135a、-135b、-138、及び -205) の発現が 80 分の 1~300 分の 1 に低下し、6 種類の miRNA (hsa-miR-92b、-7-2*、-512-3p、-934、-200b*、及び -141*) の発現が 20 分の 1~35 分の 1 に低下し、10 種類の miRNA の発現が 10 分の 1~20 分の 1 に低下し、40 種類の miRNA の発現が 5 分の 1~10 分の 1 に低下していた。

【 0 1 7 3 】

(表 15) ATC 及び NOD 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

10

20

30

| miRNA | NOD | | ATC | ATC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-9* | 1.57 | 0.18 | 7.14 | 1.01E-04 | 5.57 | 47.6 |
| hsa-miR-582-3p | -1.38 | 0.31 | 3.97 | 5.78E-04 | 5.35 | 40.9 |
| hsa-miR-582-5p | 3.22 | 0.58 | 8.42 | 3.98E-03 | 5.21 | 36.9 |
| hsa-miR-1274a | 4.74 | 1.03 | 9.62 | 2.44E-02 | 4.88 | 29.5 |
| hsa-miR-155 | 5.86 | 0.20 | 10.25 | 2.90E-04 | 4.39 | 20.9 |
| hsa-miR-720 | 10.25 | 0.79 | 14.50 | 1.69E-02 | 4.25 | 19.0 |
| hsa-miR-1274b | 8.53 | 0.95 | 12.63 | 3.07E-02 | 4.10 | 17.1 |
| hsa-miR-9 | 1.10 | 0.38 | 5.05 | 2.54E-03 | 3.95 | 15.5 |
| hsa-miR-1260 | 6.50 | 0.87 | 9.84 | 4.22E-02 | 3.33 | 10.1 |
| hsa-miR-34c-5p | 4.07 | 0.83 | 7.37 | 3.76E-02 | 3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-592 | 1.71 | 0.29 | 4.74 | 2.61E-03 | 3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-10a | 7.62 | 0.10 | 10.38 | 1.63E-04 | 2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-21 | 13.28 | 0.37 | 16.00 | 6.96E-03 | 2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-21* | 4.43 | 0.17 | 7.10 | 7.59E-04 | 2.67 | 6.4 |
| hsa-miR-210 | 6.41 | 0.24 | 8.74 | 3.30E-03 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-155* | -0.06 | 0.15 | 1.88 | 1.28E-03 | 1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-34b* | 6.55 | 0.45 | 8.43 | 3.29E-02 | 1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-769-5p | 4.63 | 0.21 | 6.42 | 4.76E-03 | 1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-196a | 1.79 | 0.40 | 3.56 | 2.87E-02 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-30a* | 8.56 | 0.34 | 10.32 | 1.95E-02 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-146a | 6.97 | 0.24 | 8.68 | 7.38E-03 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.36 | 0.34 | 5.05 | 2.05E-02 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-550* | 2.77 | 0.24 | 4.14 | 1.47E-02 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-10a* | 1.13 | 0.36 | 2.44 | 4.83E-02 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-223* | 0.82 | 0.32 | 2.11 | 3.55E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-27a | 11.74 | 0.32 | 12.98 | 4.06E-02 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-556-3p | 0.36 | 0.32 | 1.55 | 4.38E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-625 | 5.03 | 0.21 | 6.12 | 1.88E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-342-5p | 4.85 | 0.25 | 5.91 | 3.13E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-423-3p | 3.59 | 0.14 | 2.56 | 7.23E-03 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-30d* | 2.17 | 0.28 | 1.12 | 4.46E-02 | -1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-192* | 1.68 | 0.23 | 0.63 | 2.68E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-652 | 6.41 | 0.29 | 5.34 | 4.82E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-30b* | 4.30 | 0.31 | 3.11 | 4.21E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-216a | 0.39 | 0.07 | -0.81 | 6.49E-04 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-199b-5p | 9.26 | 0.23 | 7.97 | 1.48E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-222* | -0.77 | 0.35 | -2.06 | 4.47E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-130a | 11.54 | 0.35 | 10.22 | 4.37E-02 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-151-5p | 10.54 | 0.29 | 9.21 | 2.62E-02 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-615-3p | 0.33 | 0.29 | -1.03 | 2.54E-02 | -1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-564 | 5.89 | 0.30 | 4.52 | 2.60E-02 | -1.37 | 2.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | ATC | ATC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-29c* | 7.53 | 0.34 | 6.15 | 3.62E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-138-2* | 2.41 | 0.31 | 1.03 | 2.79E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-654-5p | 4.06 | 0.36 | 2.67 | 3.99E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-595 | 1.81 | 0.36 | 0.42 | 4.01E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-760 | 4.31 | 0.36 | 2.89 | 3.97E-02 | -1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-338-5p | 2.47 | 0.30 | 1.05 | 2.31E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-1306 | 2.97 | 0.34 | 1.49 | 3.01E-02 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-518c* | 2.03 | 0.27 | 0.53 | 1.53E-02 | -1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-127-5p | 1.28 | 0.35 | -0.22 | 3.15E-02 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-30d | 10.43 | 0.25 | 8.94 | 1.24E-02 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-let-7i | 13.53 | 0.24 | 11.99 | 1.06E-02 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-668 | -0.54 | 0.32 | -2.09 | 2.35E-02 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-423-5p | 7.16 | 0.31 | 5.61 | 2.03E-02 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-877* | 4.73 | 0.40 | 3.14 | 3.81E-02 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-542-3p | 4.93 | 0.37 | 3.33 | 3.07E-02 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-744* | 0.59 | 0.36 | -1.03 | 2.71E-02 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-490-3p | 1.74 | 0.41 | 0.11 | 3.76E-02 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-92a | 9.41 | 0.35 | 7.77 | 2.48E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-939 | 8.91 | 0.42 | 7.27 | 3.95E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.52 | 0.43 | 3.86 | 4.11E-02 | -1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-542-5p | 5.62 | 0.41 | 3.91 | 3.43E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-708 | 2.61 | 0.40 | 0.87 | 3.12E-02 | -1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-99b* | 2.95 | 0.29 | 1.20 | 1.23E-02 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-509-5p | 1.19 | 0.42 | -0.56 | 3.45E-02 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-498 | 3.77 | 0.49 | 2.00 | 4.93E-02 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-1307 | 3.37 | 0.39 | 1.57 | 2.63E-02 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-455-5p | 4.20 | 0.25 | 2.32 | 6.39E-03 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-30b | 11.67 | 0.45 | 9.75 | 3.16E-02 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-518c* | 2.24 | 0.52 | 0.28 | 4.27E-02 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-370 | 3.80 | 0.49 | 1.84 | 3.68E-02 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-1226* | 5.72 | 0.46 | 3.75 | 3.18E-02 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-1826 | 6.34 | 0.42 | 4.37 | 2.44E-02 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-617 | 3.26 | 0.35 | 1.28 | 1.48E-02 | -1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-584 | 4.38 | 0.49 | 2.38 | 3.46E-02 | -2.00 | 4.0 |
| hsa-let-7c | 12.72 | 0.15 | 10.68 | 1.18E-03 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-616 | 1.69 | 0.53 | -0.36 | 4.10E-02 | -2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-516b | 2.78 | 0.32 | 0.72 | 1.01E-02 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-let-7g* | -0.02 | 0.56 | -2.14 | 4.34E-02 | -2.12 | 4.4 |
| hsa-miR-26a | 12.50 | 0.35 | 10.36 | 1.18E-02 | -2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-1915 | 10.06 | 0.49 | 7.91 | 2.98E-02 | -2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-874 | 6.97 | 0.13 | 4.78 | 5.77E-04 | -2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-671-5p | 7.24 | 0.57 | 5.05 | 4.09E-02 | -2.19 | 4.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | ATC | ATC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-585 | 2.68 | 0.61 | 0.44 | 4.74E-02 | -2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-1471 | 5.53 | 0.37 | 3.24 | 1.13E-02 | -2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-526b | 3.54 | 0.53 | 1.18 | 2.90E-02 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-202 | 7.06 | 0.56 | 4.70 | 3.31E-02 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-662 | 3.58 | 0.21 | 1.17 | 1.94E-03 | -2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-126 | 12.43 | 0.25 | 10.01 | 3.28E-03 | -2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-1270 | 2.47 | 0.46 | 0.05 | 1.84E-02 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-601 | 5.60 | 0.53 | 3.16 | 2.57E-02 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-648 | 4.14 | 0.46 | 1.64 | 1.67E-02 | -2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-936 | 4.55 | 0.65 | 2.05 | 4.06E-02 | -2.50 | 5.6 |
| hsa-miR-100 | 11.66 | 0.24 | 9.15 | 2.54E-03 | -2.50 | 5.7 |
| hsa-miR-1301 | 1.60 | 0.30 | -0.92 | 4.69E-03 | -2.52 | 5.7 |
| hsa-miR-640 | 1.49 | 0.46 | -1.06 | 1.54E-02 | -2.56 | 5.9 |
| hsa-miR-665 | 4.46 | 0.24 | 1.87 | 2.25E-03 | -2.59 | 6.0 |
| hsa-miR-1915* | 2.26 | 0.54 | -0.36 | 2.29E-02 | -2.62 | 6.1 |
| hsa-miR-143* | 3.99 | 0.50 | 1.36 | 1.84E-02 | -2.64 | 6.2 |
| hsa-miR-345 | 4.32 | 0.16 | 1.63 | 6.01E-04 | -2.69 | 6.4 |
| hsa-miR-490-5p | 3.39 | 0.29 | 0.69 | 3.77E-03 | -2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-551b | 5.32 | 0.11 | 2.61 | 1.78E-04 | -2.71 | 6.5 |
| hsa-miR-1299 | 4.40 | 0.44 | 1.68 | 1.17E-02 | -2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-1208 | 3.69 | 0.27 | 0.87 | 2.76E-03 | -2.81 | 7.0 |
| hsa-miR-1203 | 2.45 | 0.50 | -0.39 | 1.45E-02 | -2.84 | 7.2 |
| hsa-miR-1303 | 1.71 | 0.56 | -1.15 | 1.96E-02 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-921 | 1.67 | 0.51 | -1.27 | 1.44E-02 | -2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-125b-2* | 5.61 | 0.18 | 2.65 | 7.20E-04 | -2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-1276 | 2.01 | 0.65 | -0.95 | 2.64E-02 | -2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-451 | 14.94 | 0.59 | 11.96 | 2.05E-02 | -2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-149* | 4.68 | 0.59 | 1.68 | 1.98E-02 | -3.00 | 8.0 |
| hsa-miR-145* | 5.38 | 0.42 | 2.37 | 7.79E-03 | -3.01 | 8.0 |
| hsa-miR-143 | 8.32 | 0.44 | 5.31 | 8.87E-03 | -3.01 | 8.1 |
| hsa-miR-99a* | 1.28 | 0.70 | -1.76 | 3.01E-02 | -3.04 | 8.2 |
| hsa-miR-491-5p | 1.71 | 0.41 | -1.33 | 6.81E-03 | -3.04 | 8.3 |
| hsa-miR-551b* | 2.72 | 0.65 | -0.34 | 2.47E-02 | -3.07 | 8.4 |
| hsa-miR-452 | 4.64 | 0.41 | 1.57 | 6.66E-03 | -3.07 | 8.4 |
| hsa-miR-424* | 5.34 | 0.66 | 2.24 | 2.46E-02 | -3.10 | 8.6 |
| hsa-miR-1228* | 1.90 | 0.73 | -1.22 | 3.15E-02 | -3.12 | 8.7 |
| hsa-miR-1250 | 1.91 | 0.52 | -1.24 | 1.22E-02 | -3.16 | 8.9 |
| hsa-miR-1180 | 3.54 | 0.41 | 0.37 | 6.15E-03 | -3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-138-1* | 1.32 | 0.49 | -1.86 | 1.04E-02 | -3.19 | 9.1 |
| hsa-miR-218 | 8.23 | 0.27 | 5.04 | 1.89E-03 | -3.19 | 9.1 |
| hsa-miR-224 | 5.70 | 0.20 | 2.46 | 7.12E-04 | -3.24 | 9.4 |
| hsa-miR-486-5p | 8.61 | 0.71 | 5.35 | 2.59E-02 | -3.26 | 9.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | ATC | ATC 対 NOD | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-125b | 13.93 | 0.24 | 10.44 | 9.63E-04 | -3.48 | 11.2 |
| hsa-miR-99a | 11.53 | 0.24 | 8.00 | 9.00E-04 | -3.53 | 11.6 |
| hsa-miR-631 | 3.97 | 0.56 | 0.20 | 9.12E-03 | -3.78 | 13.7 |
| hsa-miR-200a* | 4.34 | 0.33 | 0.46 | 1.79E-03 | -3.88 | 14.7 |
| hsa-miR-422a | 3.64 | 0.36 | -0.25 | 2.30E-03 | -3.89 | 14.8 |
| hsa-miR-493 | 2.93 | 0.73 | -0.99 | 1.73E-02 | -3.92 | 15.1 |
| hsa-miR-145 | 10.71 | 0.24 | 6.78 | 6.83E-04 | -3.93 | 15.2 |
| hsa-miR-486-3p | 2.16 | 1.04 | -1.82 | 4.19E-02 | -3.98 | 15.8 |
| hsa-miR-139-5p | 6.89 | 0.32 | 2.79 | 1.40E-03 | -4.09 | 17.0 |
| hsa-miR-1469 | 3.39 | 0.42 | -0.80 | 3.04E-03 | -4.19 | 18.3 |
| hsa-miR-141* | 2.70 | 0.63 | -1.68 | 8.48E-03 | -4.38 | 20.8 |
| hsa-miR-200b* | 4.90 | 0.29 | 0.48 | 8.18E-04 | -4.42 | 21.4 |
| hsa-miR-934 | 2.09 | 0.71 | -2.40 | 1.07E-02 | -4.49 | 22.5 |
| hsa-miR-512-3p | 5.11 | 0.05 | 0.39 | 3.03E-06 | -4.72 | 26.3 |
| hsa-miR-7-2* | 3.76 | 1.18 | -1.00 | 3.65E-02 | -4.76 | 27.2 |
| hsa-miR-92b* | 2.96 | 0.56 | -2.10 | 3.91E-03 | -5.06 | 33.4 |
| hsa-miR-205 | 4.49 | 0.38 | -1.95 | 6.21E-04 | -6.44 | 86.5 |
| hsa-miR-138 | 6.61 | 0.71 | 0.09 | 3.77E-03 | -6.52 | 91.7 |
| hsa-miR-135b | 9.05 | 0.63 | 2.20 | 2.30E-03 | -6.85 | 115.3 |
| hsa-miR-135a | 8.06 | 0.99 | 1.19 | 8.34E-03 | -6.87 | 117.0 |
| hsa-miR-200b | 10.22 | 0.06 | 2.93 | 1.68E-06 | -7.29 | 156.7 |
| hsa-miR-200a | 8.86 | 0.32 | 1.45 | 2.36E-04 | -7.41 | 169.8 |
| hsa-miR-429 | 7.59 | 0.20 | -0.05 | 5.74E-05 | -7.64 | 199.7 |
| hsa-miR-141 | 10.73 | 0.55 | 2.51 | 9.18E-04 | -8.21 | 297.0 |
| hsa-miR-200c | 11.37 | 0.32 | 3.00 | 1.79E-04 | -8.36 | 329.5 |

【 0 1 7 4 】

実施例 1 4 m i R N A 発現のプロファイリングは過形成甲状腺結節及び髄様甲状腺癌を
区別する

過形成結節試料と甲状腺髄様癌の間では、合計で 2 2 2 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$)。NOD 試料と比較して MTC 試料では、これらのうち、108 種類の m i R N A の発現が少なくとも 2 倍増加し (Log2 差 (MTC 対 NOD) > 1)、79 種類の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (MTC 対 NOD) < -1) (表 1 6)。NOD 試料と比較して MTC 試料では、これらのうち、hsa-miR-375 の発現が 900 倍を超えて増加し、6 種類の m i R N A (hsa-miR-153、-323-3p、-124、-487b、-410、及び -592) の発現が 50 ~ 110 倍増加し、35 種類の m i R N A の発現が 10 ~ 30 倍増加し、23 種類の m i R N A の発現が 5 ~ 10 倍増加していた。MTC 試料では、MTC 試料で平均レベルより低い発現を示した m i R N A のうち、hsa-miR-92b* 及び hsa-miR-1202 の発現が 10 分の 1 ~ 15 分の 1 に低下し、19 種類の m i R N A の発現が 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

【 0 1 7 5 】

(表 1 6) MTC 及び NOD 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | MTC | | NOD | | MTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-375 | 13.86 | 0.40 | 4.00 | 2.15 | 5.95E-04 | 9.87 | 933.7 |
| hsa-miR-153 | 8.11 | 1.07 | 1.40 | 0.85 | 2.38E-04 | 6.71 | 104.7 |
| hsa-miR-323-3p | 6.93 | 0.13 | 0.37 | 0.78 | 3.24E-05 | 6.56 | 94.2 |
| hsa-miR-124 | 7.86 | 3.11 | 1.52 | 1.06 | 1.15E-02 | 6.34 | 80.9 |
| hsa-miR-487b | 9.75 | 0.19 | 3.63 | 1.15 | 3.01E-04 | 6.11 | 69.3 |
| hsa-miR-410 | 8.20 | 0.14 | 2.16 | 1.00 | 1.61E-04 | 6.03 | 65.6 |
| hsa-miR-592 | 7.50 | 1.19 | 1.71 | 0.29 | 2.02E-04 | 5.79 | 55.4 |
| hsa-miR-539 | 6.53 | 0.34 | 1.75 | 0.35 | 9.38E-06 | 4.78 | 27.4 |
| hsa-miR-758 | 5.04 | 0.13 | 0.34 | 1.07 | 7.33E-04 | 4.69 | 25.8 |
| hsa-miR-409-5p | 4.92 | 0.15 | 0.31 | 1.08 | 8.22E-04 | 4.62 | 24.5 |
| hsa-miR-487a | 4.79 | 0.32 | 0.19 | 0.60 | 7.31E-05 | 4.60 | 24.2 |
| hsa-miR-409-3p | 7.21 | 0.31 | 2.64 | 1.02 | 7.34E-04 | 4.58 | 23.9 |
| hsa-miR-137 | 5.03 | 3.11 | 0.46 | 0.60 | 3.16E-02 | 4.57 | 23.7 |
| hsa-miR-433 | 4.13 | 0.61 | -0.44 | 0.89 | 6.41E-04 | 4.56 | 23.7 |
| hsa-miR-127-3p | 8.88 | 0.37 | 4.47 | 0.97 | 7.24E-04 | 4.42 | 21.4 |
| hsa-miR-183 | 10.49 | 0.69 | 6.08 | 0.43 | 1.33E-04 | 4.42 | 21.4 |
| hsa-miR-485-3p | 4.27 | 0.37 | -0.10 | 0.54 | 7.49E-05 | 4.37 | 20.7 |
| hsa-miR-382 | 6.53 | 0.24 | 2.18 | 0.36 | 9.57E-06 | 4.35 | 20.4 |
| hsa-miR-432 | 7.61 | 0.36 | 3.26 | 0.58 | 9.50E-05 | 4.35 | 20.4 |
| hsa-miR-495 | 6.93 | 0.28 | 2.62 | 1.04 | 1.03E-03 | 4.31 | 19.8 |
| hsa-miR-136* | 6.41 | 0.51 | 2.21 | 0.78 | 4.91E-04 | 4.20 | 18.4 |
| hsa-miR-154 | 6.86 | 0.17 | 2.66 | 1.58 | 6.51E-03 | 4.20 | 18.4 |
| hsa-miR-889 | 3.79 | 0.54 | -0.33 | 0.12 | 2.22E-05 | 4.12 | 17.4 |
| hsa-miR-182 | 5.90 | 0.30 | 1.79 | 0.79 | 3.91E-04 | 4.12 | 17.3 |
| hsa-miR-543 | 5.30 | 0.05 | 1.20 | 0.93 | 7.04E-04 | 4.09 | 17.1 |
| hsa-miR-10a | 11.69 | 0.52 | 7.62 | 0.10 | 1.94E-05 | 4.06 | 16.7 |
| hsa-miR-485-5p | 4.03 | 0.40 | -0.01 | 0.88 | 7.69E-04 | 4.04 | 16.5 |
| hsa-miR-377 | 7.51 | 0.55 | 3.54 | 0.80 | 7.58E-04 | 3.98 | 15.8 |
| hsa-miR-96 | 11.01 | 0.48 | 7.09 | 0.38 | 6.96E-05 | 3.92 | 15.1 |
| hsa-miR-431 | 5.00 | 1.06 | 1.13 | 0.48 | 1.20E-03 | 3.86 | 14.6 |
| hsa-miR-376c | 9.21 | 0.81 | 5.35 | 0.89 | 2.00E-03 | 3.86 | 14.5 |
| hsa-miR-136 | 6.61 | 0.51 | 2.79 | 0.73 | 5.87E-04 | 3.81 | 14.1 |
| hsa-miR-154* | 4.83 | 0.62 | 1.04 | 0.80 | 1.06E-03 | 3.79 | 13.8 |
| hsa-miR-369-5p | 5.27 | 0.72 | 1.50 | 0.64 | 7.48E-04 | 3.77 | 13.6 |
| hsa-miR-9* | 5.31 | 1.78 | 1.57 | 0.18 | 7.66E-03 | 3.73 | 13.3 |
| hsa-miR-493* | 5.39 | 0.45 | 1.70 | 1.26 | 5.06E-03 | 3.69 | 12.9 |
| hsa-miR-376a | 8.51 | 0.67 | 4.83 | 0.87 | 1.75E-03 | 3.68 | 12.8 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | NOD | | MTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-329 | 4.13 | 0.15 | 0.51 | 0.46 | 5.07E-05 | 3.61 | 12.2 |
| hsa-miR-9 | 4.69 | 1.56 | 1.10 | 0.38 | 6.08E-03 | 3.59 | 12.0 |
| hsa-miR-411 | 4.80 | 0.24 | 1.27 | 1.11 | 3.20E-03 | 3.53 | 11.6 |
| hsa-miR-379 | 6.20 | 0.14 | 2.70 | 0.88 | 1.13E-03 | 3.49 | 11.2 |
| hsa-miR-376a* | 4.63 | 0.44 | 1.19 | 0.34 | 7.67E-05 | 3.44 | 10.9 |
| hsa-miR-105 | 2.03 | 2.55 | -1.25 | 0.39 | 4.68E-02 | 3.29 | 9.7 |
| hsa-miR-335 | 9.06 | 1.56 | 5.79 | 0.67 | 1.20E-02 | 3.27 | 9.7 |
| hsa-miR-381 | 7.34 | 0.33 | 4.14 | 1.16 | 6.18E-03 | 3.20 | 9.2 |
| hsa-miR-654-3p | 6.30 | 0.51 | 3.13 | 1.00 | 4.39E-03 | 3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-377* | 2.94 | 0.16 | -0.19 | 0.38 | 4.51E-05 | 3.14 | 8.8 |
| hsa-miR-183* | 4.36 | 0.40 | 1.38 | 0.66 | 1.03E-03 | 2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-582-5p | 6.13 | 0.18 | 3.22 | 0.58 | 4.23E-04 | 2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-132* | 5.58 | 1.13 | 2.70 | 0.58 | 6.60E-03 | 2.88 | 7.3 |
| hsa-miR-337-5p | 5.33 | 0.33 | 2.51 | 0.94 | 4.61E-03 | 2.82 | 7.0 |
| hsa-miR-7-1* | 6.88 | 0.44 | 4.08 | 0.43 | 3.90E-04 | 2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-1274a | 7.49 | 0.88 | 4.74 | 1.03 | 1.41E-02 | 2.75 | 6.7 |
| hsa-miR-221 | 9.68 | 0.79 | 6.94 | 0.35 | 1.46E-03 | 2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-429 | 10.32 | 0.28 | 7.59 | 0.20 | 2.26E-05 | 2.73 | 6.6 |
| hsa-miR-10a* | 3.82 | 0.57 | 1.13 | 0.36 | 5.94E-04 | 2.69 | 6.4 |
| hsa-miR-132 | 8.97 | 1.15 | 6.28 | 0.33 | 6.08E-03 | 2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-376b | 3.45 | 1.39 | 0.79 | 0.67 | 1.92E-02 | 2.66 | 6.3 |
| hsa-miR-1274b | 11.05 | 0.81 | 8.53 | 0.95 | 1.43E-02 | 2.52 | 5.7 |
| hsa-miR-338-3p | 9.34 | 0.35 | 6.85 | 0.82 | 4.74E-03 | 2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-598 | 7.98 | 0.33 | 5.56 | 0.54 | 1.04E-03 | 2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-200a | 11.26 | 0.29 | 8.86 | 0.32 | 1.45E-04 | 2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-369-3p | 2.85 | 0.71 | 0.47 | 0.55 | 3.93E-03 | 2.38 | 5.2 |
| hsa-miR-1260 | 8.86 | 0.42 | 6.50 | 0.87 | 8.18E-03 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-1185 | 3.03 | 0.54 | 0.69 | 0.26 | 5.87E-04 | 2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-182* | 2.00 | 0.20 | -0.26 | 0.47 | 5.90E-04 | 2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-720 | 12.50 | 0.70 | 10.25 | 0.79 | 1.13E-02 | 2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-663b | 3.88 | 1.00 | 1.76 | 1.12 | 4.96E-02 | 2.12 | 4.3 |
| hsa-miR-29b-1* | 5.39 | 0.51 | 3.36 | 0.34 | 1.36E-03 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-301a | 7.56 | 0.34 | 5.60 | 0.52 | 2.39E-03 | 1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-200b | 12.17 | 0.08 | 10.22 | 0.06 | 3.03E-07 | 1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-330-3p | 6.34 | 0.46 | 4.40 | 0.20 | 5.80E-04 | 1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-326 | 3.61 | 0.14 | 1.69 | 0.14 | 8.38E-06 | 1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-340* | 5.17 | 0.53 | 3.30 | 0.54 | 6.01E-03 | 1.87 | 3.6 |
| hsa-miR-1301 | 3.45 | 0.62 | 1.60 | 0.30 | 3.09E-03 | 1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-668 | 1.30 | 0.42 | -0.54 | 0.32 | 1.18E-03 | 1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-335* | 3.78 | 0.88 | 1.95 | 0.33 | 1.14E-02 | 1.83 | 3.6 |
| hsa-miR-221* | 6.93 | 0.33 | 5.14 | 0.24 | 4.13E-04 | 1.79 | 3.4 |
| hsa-miR-656 | 2.09 | 0.62 | 0.40 | 0.38 | 6.24E-03 | 1.69 | 3.2 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | NOD | | MTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-24-1* | 6.56 | 0.18 | 4.91 | 0.13 | 3.15E-05 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-582-3p | 0.19 | 0.32 | -1.38 | 0.31 | 1.21E-03 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-340 | 6.25 | 0.61 | 4.68 | 0.47 | 1.15E-02 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-200c* | 2.59 | 0.25 | 1.03 | 0.53 | 5.74E-03 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-337-3p | 3.15 | 0.43 | 1.62 | 0.62 | 1.53E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-642 | 0.65 | 0.41 | -0.88 | 0.50 | 7.49E-03 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-95 | 9.43 | 0.66 | 7.93 | 0.64 | 2.87E-02 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-21 | 14.78 | 0.98 | 13.28 | 0.37 | 3.44E-02 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-216a | 1.88 | 0.79 | 0.39 | 0.07 | 1.16E-02 | 1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-21* | 5.89 | 0.75 | 4.43 | 0.17 | 1.14E-02 | 1.46 | 2.7 |
| hsa-let-7e | 12.78 | 0.21 | 11.33 | 0.40 | 2.33E-03 | 1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-301b | 3.14 | 0.72 | 1.72 | 0.31 | 1.51E-02 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-let-7c* | 3.07 | 0.28 | 1.65 | 0.54 | 9.38E-03 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-181a* | 4.68 | 0.78 | 3.26 | 0.41 | 2.46E-02 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-299-3p | 3.11 | 0.45 | 1.73 | 0.56 | 1.82E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-23b | 13.42 | 0.15 | 12.04 | 0.09 | 2.24E-05 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-148b | 9.64 | 0.55 | 8.27 | 0.62 | 2.97E-02 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-200a* | 5.71 | 0.26 | 4.34 | 0.33 | 1.94E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-181c | 8.44 | 0.26 | 7.10 | 0.60 | 1.67E-02 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-324-5p | 9.24 | 0.04 | 7.92 | 0.20 | 1.16E-04 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-181c* | 5.32 | 0.15 | 4.03 | 0.39 | 3.02E-03 | 1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-23b* | 4.61 | 0.28 | 3.36 | 0.32 | 3.13E-03 | 1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-141* | 3.92 | 0.38 | 2.70 | 0.63 | 3.17E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-27b | 12.95 | 0.25 | 11.75 | 0.26 | 1.69E-03 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-15a | 11.64 | 0.56 | 10.48 | 0.47 | 2.96E-02 | 1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-421 | 3.49 | 0.48 | 2.35 | 0.48 | 2.64E-02 | 1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-652 | 7.51 | 0.29 | 6.41 | 0.29 | 4.23E-03 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-769-5p | 5.73 | 0.25 | 4.63 | 0.21 | 1.47E-03 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-200b* | 5.99 | 0.11 | 4.90 | 0.29 | 1.64E-03 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-100 | 10.63 | 0.66 | 11.66 | 0.24 | 3.12E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-769-3p | 2.27 | 0.15 | 3.34 | 0.64 | 3.81E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-1228 | 4.67 | 0.23 | 5.75 | 0.58 | 3.06E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-1539 | 1.85 | 0.22 | 2.93 | 0.48 | 1.56E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-28-3p | 0.98 | 0.32 | 2.09 | 0.21 | 2.52E-03 | -1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-152 | 6.62 | 0.52 | 7.76 | 0.51 | 3.40E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-509-5p | 0.06 | 0.66 | 1.19 | 0.42 | 3.77E-02 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-125a-3p | 6.16 | 0.72 | 7.33 | 0.40 | 3.89E-02 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-639 | -0.25 | 0.59 | 0.97 | 0.48 | 2.99E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-585 | 1.44 | 0.15 | 2.68 | 0.61 | 2.07E-02 | -1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-525-5p | 0.91 | 0.60 | 2.15 | 0.49 | 2.91E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-584 | 3.13 | 0.35 | 4.38 | 0.49 | 1.33E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-574-5p | 6.26 | 0.22 | 7.52 | 0.63 | 2.22E-02 | -1.26 | 2.4 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | NOD | | MTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-23a* | 3.22 | 0.65 | 4.50 | 0.50 | 3.13E-02 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-296-5p | 3.21 | 0.17 | 4.51 | 0.68 | 2.58E-02 | -1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-490-5p | 2.00 | 0.91 | 3.39 | 0.29 | 3.26E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-1208 | 2.29 | 0.97 | 3.69 | 0.27 | 3.83E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-1303 | 0.31 | 0.54 | 1.71 | 0.56 | 2.12E-02 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-640 | 0.08 | 0.59 | 1.49 | 0.46 | 1.53E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-345 | 2.88 | 0.99 | 4.32 | 0.16 | 3.13E-02 | -1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-550 | 2.26 | 0.55 | 3.70 | 0.30 | 6.21E-03 | -1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-518c* | 0.79 | 0.80 | 2.24 | 0.52 | 3.24E-02 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-513a-5p | 4.06 | 0.74 | 5.52 | 0.43 | 2.04E-02 | -1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-33b* | 2.75 | 0.62 | 4.27 | 0.51 | 1.55E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-526b | 2.01 | 0.89 | 3.54 | 0.53 | 3.54E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-1306 | 1.39 | 0.66 | 2.97 | 0.34 | 8.44E-03 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-518e* | 0.42 | 0.71 | 2.03 | 0.27 | 7.96E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-921 | 0.06 | 0.95 | 1.67 | 0.51 | 3.29E-02 | -1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-139-5p | 5.21 | 0.90 | 6.89 | 0.32 | 1.67E-02 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-1226* | 4.04 | 0.87 | 5.72 | 0.46 | 2.03E-02 | -1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-1270 | 0.79 | 0.81 | 2.47 | 0.46 | 1.71E-02 | -1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-760 | 2.62 | 0.85 | 4.31 | 0.36 | 1.46E-02 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-616 | -0.02 | 1.08 | 1.69 | 0.53 | 3.84E-02 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-662 | 1.87 | 0.84 | 3.58 | 0.21 | 9.89E-03 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-602 | 2.16 | 0.86 | 3.88 | 0.51 | 2.02E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-1249 | 4.17 | 0.68 | 5.93 | 0.74 | 2.34E-02 | -1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-138-1* | -0.48 | 0.71 | 1.32 | 0.49 | 1.04E-02 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-518a-5p | 0.21 | 1.23 | 2.05 | 0.65 | 4.81E-02 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-188-5p | 5.61 | 0.88 | 7.46 | 0.63 | 2.23E-02 | -1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-877* | 2.86 | 0.40 | 4.73 | 0.40 | 1.73E-03 | -1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-610 | 2.56 | 1.05 | 4.46 | 0.57 | 2.65E-02 | -1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-498 | 1.86 | 0.85 | 3.77 | 0.49 | 1.28E-02 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-516b | 0.84 | 1.36 | 2.78 | 0.32 | 3.64E-02 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-202 | 5.12 | 0.65 | 7.06 | 0.56 | 8.22E-03 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.65 | 1.15 | 7.60 | 0.65 | 3.47E-02 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-551b | 3.35 | 1.29 | 5.32 | 0.11 | 2.53E-02 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-371-5p | 4.11 | 0.92 | 6.14 | 0.47 | 1.17E-02 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-659 | 3.47 | 1.46 | 5.53 | 0.63 | 4.91E-02 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-617 | 1.20 | 0.64 | 3.26 | 0.35 | 2.57E-03 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-1203 | 0.29 | 1.50 | 2.45 | 0.50 | 3.95E-02 | -2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-1321 | 1.56 | 1.15 | 3.74 | 0.75 | 2.85E-02 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-1915 | 7.88 | 1.03 | 10.06 | 0.49 | 1.28E-02 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-1276 | -0.18 | 1.32 | 2.01 | 0.65 | 3.22E-02 | -2.18 | 4.5 |
| hsa-miR-204 | 6.03 | 1.35 | 8.22 | 0.45 | 2.65E-02 | -2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-134 | 5.80 | 1.10 | 8.00 | 0.93 | 3.46E-02 | -2.19 | 4.6 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | NOD | | MTC 対 NOD | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-30a | 9.76 | 1.51 | 11.96 | 0.40 | 3.47E-02 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-1182 | 2.54 | 1.51 | 4.76 | 0.77 | 4.94E-02 | -2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-605 | 1.49 | 0.55 | 3.72 | 1.03 | 2.05E-02 | -2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-1268 | 7.86 | 0.70 | 10.19 | 1.33 | 4.16E-02 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-601 | 3.26 | 1.32 | 5.60 | 0.53 | 2.14E-02 | -2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-939 | 6.56 | 0.92 | 8.91 | 0.42 | 5.75E-03 | -2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-648 | 1.76 | 1.29 | 4.14 | 0.46 | 1.75E-02 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-940 | 6.45 | 1.12 | 8.91 | 0.72 | 1.61E-02 | -2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-1915* | -0.22 | 1.39 | 2.26 | 0.54 | 2.05E-02 | -2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-934 | -0.44 | 1.00 | 2.09 | 0.71 | 1.07E-02 | -2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-623 | 2.34 | 1.63 | 4.95 | 0.55 | 2.77E-02 | -2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-150* | 4.87 | 1.63 | 7.49 | 0.70 | 3.22E-02 | -2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.17 | 1.49 | 11.79 | 0.95 | 3.52E-02 | -2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-1909* | -0.02 | 1.58 | 2.64 | 0.78 | 3.08E-02 | -2.66 | 6.3 |
| hsa-miR-187* | 1.99 | 1.55 | 4.73 | 0.70 | 2.43E-02 | -2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-149* | 1.87 | 1.75 | 4.68 | 0.59 | 2.74E-02 | -2.82 | 7.0 |
| hsa-miR-638 | 8.14 | 0.98 | 10.95 | 1.00 | 1.36E-02 | -2.82 | 7.0 |
| hsa-miR-631 | 1.11 | 2.20 | 3.97 | 0.56 | 4.97E-02 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-572 | 4.86 | 0.86 | 7.90 | 1.01 | 8.63E-03 | -3.05 | 8.3 |
| hsa-miR-663 | 5.54 | 1.91 | 8.63 | 0.75 | 2.96E-02 | -3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-138 | 3.44 | 2.17 | 6.61 | 0.71 | 3.77E-02 | -3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-1300 | 4.62 | 1.07 | 7.80 | 0.79 | 6.04E-03 | -3.19 | 9.1 |
| hsa-miR-1202 | 10.07 | 2.09 | 13.75 | 0.81 | 2.18E-02 | -3.67 | 12.8 |
| hsa-miR-92b* | -0.87 | 0.66 | 2.96 | 0.56 | 4.05E-04 | -3.83 | 14.3 |

【 0 1 7 6 】

実施例 1 5 miRNA 発現のプロファイリングは濾胞腺腫と甲状腺濾胞癌を区別する

濾胞腺腫と甲状腺濾胞癌の間では、合計で 19 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 17)。これらのうち、4 種類 (hsa-let-7g* 及び hsa-miR-196a、-595、及び -1227) の発現が FA では FTC よりも少なくとも 2 倍のレベルに増加し (Log2 差 (FA 対 FTC) 1)、7 種類の miRNA (hsa-miR-32、-19a、-105*、-20a*、-20b、-17*、及び -1208) の発現が、FTC 試料と比較して FA 試料では、少なくとも 2 分の 1 に低下していた (Log2 差 (FA 対 FTC) -1)。

【 0 1 7 7 】

(表 17) FA 及び FTC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

10

20

30

| miRNA | FA | | FTC | | FA 対 FTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-let-7g* | 0.54 | 1.49 | -1.09 | 0.50 | 4.90E-02 | 1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-196a | 3.38 | 1.42 | 1.82 | 0.34 | 4.34E-02 | 1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-595 | 1.61 | 1.13 | 0.18 | 0.21 | 2.35E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-1227 | 1.77 | 1.08 | 0.48 | 0.52 | 4.21E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-556-3p | 1.32 | 0.33 | 0.50 | 0.43 | 9.26E-03 | 0.83 | 1.8 |
| hsa-miR-326 | 2.27 | 0.49 | 1.53 | 0.24 | 1.62E-02 | 0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-1321 | 0.48 | 0.58 | 1.25 | 0.46 | 4.85E-02 | -0.77 | 1.7 |
| hsa-miR-15a | 10.87 | 0.60 | 11.65 | 0.39 | 4.05E-02 | -0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-29b | 11.43 | 0.44 | 12.31 | 0.59 | 2.81E-02 | -0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-17 | 8.55 | 0.59 | 9.48 | 0.41 | 2.00E-02 | -0.93 | 1.9 |
| hsa-miR-20a | 9.91 | 0.59 | 10.88 | 0.43 | 1.76E-02 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-19b | 10.20 | 0.69 | 11.18 | 0.50 | 3.20E-02 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-1208 | 1.22 | 0.79 | 2.25 | 0.60 | 4.98E-02 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-17* | 4.52 | 0.69 | 5.55 | 0.41 | 2.08E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-20b | 7.17 | 0.76 | 8.22 | 0.43 | 2.77E-02 | -1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-20a* | 3.60 | 0.59 | 4.73 | 0.24 | 4.27E-03 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-105* | -0.75 | 0.57 | 0.39 | 0.42 | 7.15E-03 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-19a | 7.45 | 0.87 | 8.60 | 0.40 | 2.84E-02 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-32 | 3.80 | 1.01 | 5.08 | 0.46 | 3.22E-02 | -1.28 | 2.4 |

10

20

【 0 1 7 8 】

実施例 16 miRNA発現のプロファイリングは濾胞腺腫と乳頭甲状腺癌を区別する

濾胞腺腫試料と乳頭癌試料の間では、合計で76種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表18)。FA試料と比較してPTC試料では、これらのうち、34種類のmiRNAの発現が少なくとも2倍増加し (Log2差 (FA対PTC) 1)、15種類のmiRNAの発現が少なくとも2分の1に低下していた (表18)。FA試料と比較してPTC試料では、PTC試料で高いレベルで発現したmiRNAのうち、1種類のmiRNA (hsa-miR-146b-5p) の発現が50倍を超えて増加し; 5種類のmiRNA (hsa-miR-31、-31*、-375、-200a、-200b) の発現が20~40倍増加し; 3種類のmiRNA (hsa-miR-146b-3p、-429、及び-551b) の発現が15~20倍増加し、3種類のmiRNA (hsa-miR-200a*、-200b*、及び-222) の発現が5~10倍増加し、及び22種類のmiRNAの発現が2~5倍増加していた。FA試料と比較してPTC試料では発現レベルが低かったmiRNAのうち、hsa-miR-885-5pの発現が5分の1未満に低下し、14種類のmiRNAの発現が2分の1~5分の1に低下していた。

30

【 0 1 7 9 】

(表18) FA及びPTC試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

40

| miRNA | FA | | PTC | | FA 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-885-5p | 2.75 | 2.48 | -0.10 | 0.21 | 3.39E-02 | 2.85 | 7.2 |
| hsa-miR-631 | 1.22 | 1.73 | -0.92 | 0.83 | 3.67E-02 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-873 | 2.78 | 1.55 | 0.81 | 0.78 | 3.47E-02 | 1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-1227 | 1.77 | 1.08 | 0.03 | 0.66 | 1.52E-02 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-148a* | 1.83 | 1.23 | 0.21 | 0.94 | 4.73E-02 | 1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-183* | 1.57 | 1.10 | -0.03 | 1.02 | 4.48E-02 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-483-3p | 1.95 | 0.98 | 0.43 | 0.35 | 1.14E-02 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-182* | 1.08 | 0.53 | -0.41 | 0.86 | 1.12E-02 | 1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-517a | 0.93 | 1.16 | -0.45 | 0.52 | 4.12E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-488* | 0.64 | 1.24 | -0.71 | 0.25 | 4.39E-02 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-183 | 7.62 | 1.20 | 6.34 | 0.19 | 4.68E-02 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-145 | 10.55 | 0.52 | 9.37 | 0.28 | 2.19E-03 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-583 | 0.54 | 0.77 | -0.56 | 0.48 | 2.68E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-124 | 0.68 | 0.28 | -0.38 | 0.31 | 4.83E-04 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-145* | 5.63 | 0.67 | 4.58 | 0.41 | 1.72E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-572 | 5.04 | 0.65 | 4.08 | 0.45 | 2.63E-02 | 0.96 | 1.9 |
| hsa-miR-638 | 8.26 | 0.52 | 7.32 | 0.50 | 2.00E-02 | 0.94 | 1.9 |
| hsa-miR-1268 | 7.39 | 0.37 | 6.57 | 0.52 | 2.03E-02 | 0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-557 | 4.74 | 0.33 | 3.95 | 0.56 | 2.56E-02 | 0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-143* | 4.11 | 0.42 | 3.34 | 0.37 | 1.42E-02 | 0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-1323 | 1.99 | 0.30 | 1.22 | 0.35 | 6.17E-03 | 0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-143 | 8.07 | 0.61 | 7.32 | 0.28 | 3.91E-02 | 0.74 | 1.7 |
| hsa-miR-584 | 2.76 | 0.44 | 2.03 | 0.45 | 3.08E-02 | 0.74 | 1.7 |
| hsa-miR-129* | 2.66 | 0.32 | 1.95 | 0.21 | 3.11E-03 | 0.71 | 1.6 |
| hsa-miR-556-3p | 1.32 | 0.33 | 0.67 | 0.22 | 5.88E-03 | 0.66 | 1.6 |
| hsa-miR-326 | 2.27 | 0.49 | 1.66 | 0.29 | 4.35E-02 | 0.61 | 1.5 |
| hsa-miR-196b | 2.63 | 0.43 | 2.13 | 0.22 | 4.94E-02 | 0.50 | 1.4 |
| hsa-miR-335* | 2.48 | 0.31 | 1.99 | 0.18 | 1.44E-02 | 0.49 | 1.4 |
| hsa-miR-449b | 0.58 | 0.28 | 1.08 | 0.28 | 2.27E-02 | -0.50 | 1.4 |
| hsa-miR-34a* | 4.48 | 0.35 | 5.07 | 0.21 | 1.18E-02 | -0.59 | 1.5 |
| hsa-miR-26b | 11.30 | 0.54 | 11.96 | 0.28 | 4.45E-02 | -0.65 | 1.6 |
| hsa-miR-34a | 11.88 | 0.50 | 12.59 | 0.24 | 2.06E-02 | -0.71 | 1.6 |
| hsa-let-7e | 11.41 | 0.64 | 12.15 | 0.24 | 3.95E-02 | -0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-29b-1* | 4.78 | 0.51 | 5.53 | 0.38 | 2.94E-02 | -0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-34b* | 6.83 | 0.48 | 7.62 | 0.54 | 4.04E-02 | -0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-374b | 7.56 | 0.69 | 8.38 | 0.22 | 3.56E-02 | -0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-151-5p | 10.03 | 0.57 | 10.90 | 0.35 | 1.95E-02 | -0.87 | 1.8 |

10

20

30

40

| miRNA | FA | | PTC | | FA 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-15b | 11.08 | 0.77 | 11.96 | 0.35 | 4.80E-02 | -0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-17* | 4.52 | 0.69 | 5.43 | 0.32 | 2.86E-02 | -0.91 | 1.9 |
| hsa-miR-16 | 12.60 | 0.59 | 13.53 | 0.18 | 1.02E-02 | -0.92 | 1.9 |
| hsa-miR-17 | 8.55 | 0.59 | 9.48 | 0.14 | 8.75E-03 | -0.93 | 1.9 |
| hsa-let-7i | 13.58 | 0.59 | 14.53 | 0.18 | 8.33E-03 | -0.95 | 1.9 |
| hsa-miR-181c | 6.62 | 0.63 | 7.59 | 0.35 | 1.68E-02 | -0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-629 | 1.96 | 0.63 | 2.94 | 0.51 | 2.60E-02 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-1914* | 7.19 | 0.66 | 8.19 | 0.68 | 4.53E-02 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-29a | 13.29 | 0.55 | 14.31 | 0.37 | 9.50E-03 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-20a* | 3.60 | 0.59 | 4.63 | 0.57 | 2.37E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-208b | -0.31 | 0.90 | 0.73 | 0.41 | 4.82E-02 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-181d | 5.70 | 0.62 | 6.74 | 0.28 | 9.24E-03 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-892b | 4.73 | 0.51 | 5.77 | 0.82 | 4.34E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-19b | 10.20 | 0.69 | 11.28 | 0.31 | 1.27E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-449a | 2.32 | 0.64 | 3.40 | 0.45 | 1.43E-02 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1305 | 7.17 | 0.74 | 8.28 | 0.53 | 2.66E-02 | -1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-20a | 9.91 | 0.59 | 11.03 | 0.12 | 3.19E-03 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-15a | 10.87 | 0.60 | 12.01 | 0.32 | 5.66E-03 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-125b | 13.22 | 0.97 | 14.38 | 0.32 | 3.45E-02 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-29b | 11.43 | 0.44 | 12.61 | 0.75 | 1.65E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-210 | 4.60 | 1.04 | 5.79 | 0.37 | 4.28E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-130a | 10.32 | 0.86 | 11.54 | 0.45 | 2.29E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-625 | 4.79 | 0.82 | 6.17 | 0.25 | 7.32E-03 | -1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-21* | 5.28 | 0.63 | 6.77 | 0.63 | 5.49E-03 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-137 | -0.13 | 0.61 | 1.65 | 0.86 | 5.38E-03 | -1.79 | 3.4 |
| hsa-miR-21 | 13.93 | 0.96 | 15.85 | 0.45 | 3.79E-03 | -1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-221* | 6.55 | 1.87 | 8.71 | 0.86 | 4.70E-02 | -2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-222 | 7.51 | 1.30 | 10.25 | 0.58 | 2.61E-03 | -2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-200b* | 2.47 | 2.18 | 5.62 | 0.59 | 1.41E-02 | -3.15 | 8.9 |
| hsa-miR-200a* | 2.10 | 1.76 | 5.30 | 0.62 | 5.05E-03 | -3.19 | 9.1 |
| hsa-miR-551b | 6.03 | 2.55 | 9.98 | 0.58 | 9.86E-03 | -3.94 | 15.4 |
| hsa-miR-429 | 4.75 | 3.02 | 8.97 | 0.55 | 1.53E-02 | -4.22 | 18.6 |
| hsa-miR-146b-3p | -0.55 | 1.45 | 3.73 | 1.12 | 7.98E-04 | -4.28 | 19.4 |
| hsa-miR-200b | 7.16 | 3.18 | 11.78 | 0.50 | 1.25E-02 | -4.61 | 24.5 |
| hsa-miR-200a | 5.59 | 3.11 | 10.22 | 0.52 | 1.12E-02 | -4.62 | 24.6 |
| hsa-miR-375 | 2.08 | 2.60 | 6.74 | 1.20 | 6.59E-03 | -4.66 | 25.3 |
| hsa-miR-31* | 3.69 | 3.42 | 8.58 | 0.56 | 1.35E-02 | -4.89 | 29.6 |
| hsa-miR-31 | 4.88 | 3.49 | 10.14 | 0.64 | 1.06E-02 | -5.26 | 38.3 |
| hsa-miR-146b-5p | 8.50 | 2.02 | 14.41 | 0.92 | 3.45E-04 | -5.90 | 59.8 |

【 0 1 8 0 】

実施例 17 miRNA 発現のプロファイリングは濾胞腺腫と甲状腺乳頭癌濾胞亜型を区別する

濾胞腺腫試料と甲状腺乳頭癌濾胞亜型試料の間では、合計で 32 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 19)。FA 試料と比較して FVPTC 試料では、これらのうち、17 種類の miRNA の発現が 2 倍高いレベルであった (Log2 差 (FA 対 FVPTC) = 1)。FA 試料と比較して FVPTC 試料では、これらのうち、hsa-miR-31 の発現が 30 倍増加し、5 種類の miRNA (hsa-m

10

20

30

40

50

i R - 3 1 *、- 1 4 6 b - 5 p、- 2 0 0 b、- 2 0 0 a、及び - 4 2 9) の発現が 2 0 ~ 3 0 倍増加し、2 種類 の m i R N A (h s a - m i R - 3 7 5、及び - 2 0 0 b *) の発現が 1 0 ~ 2 0 倍増加し、及び 9 種類 の m i R N A (h s a - m i R - 2 0 0 a *、- 1 4 6 b - 3 p、- 2 2 2、- 9 2 3、- 4 4 9 a、- 2 1 *、- 5 0 3、- 1 3 5 a *、及び h s a - l e t - 7 i) の発現が 2 ~ 1 0 倍増加していた。

【 0 1 8 1 】

(表 1 9) F A 及び F V P T C 試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。A V G、一群の試料における発現の平均；S D、標準偏差。

| miRNA | FA | | FVPTC | | FA 対 FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-124 | 0.68 | 0.28 | -0.10 | 0.41 | 0.01 | 0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-143* | 4.11 | 0.42 | 3.34 | 0.45 | 0.03 | 0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-26b* | 2.01 | 0.44 | 1.27 | 0.48 | 0.04 | 0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-326 | 2.27 | 0.49 | 1.60 | 0.21 | 0.04 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-335* | 2.48 | 0.31 | 1.94 | 0.38 | 0.05 | 0.54 | 1.5 |
| hsa-miR-548c-5p | 1.91 | 0.25 | 2.23 | 0.05 | 0.04 | -0.33 | 1.3 |
| hsa-miR-449b | 0.58 | 0.28 | 1.24 | 0.28 | 0.01 | -0.66 | 1.6 |
| hsa-miR-10b* | 2.05 | 0.49 | 2.81 | 0.46 | 0.05 | -0.77 | 1.7 |
| hsa-miR-20a | 9.91 | 0.59 | 10.68 | 0.25 | 0.05 | -0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-513c | 2.19 | 0.55 | 2.98 | 0.11 | 0.03 | -0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-516a-5p | 2.00 | 0.46 | 2.82 | 0.56 | 0.05 | -0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-574-5p | 5.79 | 0.68 | 6.65 | 0.20 | 0.04 | -0.87 | 1.8 |
| hsa-miR-513b | 2.85 | 0.56 | 3.72 | 0.26 | 0.02 | -0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-181c | 6.62 | 0.63 | 7.54 | 0.43 | 0.04 | -0.92 | 1.9 |
| hsa-miR-513a-5p | 3.44 | 0.48 | 4.37 | 0.17 | 0.01 | -0.93 | 1.9 |
| hsa-let-7i | 13.58 | 0.59 | 14.62 | 0.43 | 0.02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-135a* | 3.73 | 0.52 | 4.84 | 0.47 | 0.01 | -1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-503 | 4.62 | 0.74 | 6.07 | 1.04 | 0.04 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-21* | 5.28 | 0.63 | 6.73 | 0.32 | 0.00 | -1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-449a | 2.32 | 0.64 | 4.13 | 0.82 | 0.01 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-923 | 12.37 | 0.71 | 14.31 | 1.49 | 0.04 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-222 | 7.51 | 1.30 | 9.66 | 0.79 | 0.02 | -2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-146b-3p | -0.55 | 1.45 | 2.46 | 1.30 | 0.01 | -3.01 | 8.1 |
| hsa-miR-200a* | 2.10 | 1.76 | 5.38 | 0.59 | 0.01 | -3.28 | 9.7 |
| hsa-miR-200b* | 2.47 | 2.18 | 5.82 | 0.47 | 0.02 | -3.36 | 10.2 |
| hsa-miR-375 | 2.08 | 2.60 | 6.25 | 1.32 | 0.02 | -4.18 | 18.1 |
| hsa-miR-429 | 4.75 | 3.02 | 9.17 | 0.77 | 0.03 | -4.42 | 21.5 |
| hsa-miR-200a | 5.59 | 3.11 | 10.20 | 0.62 | 0.02 | -4.60 | 24.3 |
| hsa-miR-200b | 7.16 | 3.18 | 11.82 | 0.67 | 0.02 | -4.66 | 25.2 |
| hsa-miR-146b-5p | 8.50 | 2.02 | 13.20 | 1.09 | 0.00 | -4.70 | 25.9 |
| hsa-miR-31* | 3.69 | 3.42 | 8.47 | 1.06 | 0.03 | -4.77 | 27.4 |
| hsa-miR-31 | 4.88 | 3.49 | 10.06 | 1.12 | 0.03 | -5.18 | 36.2 |

【 0 1 8 2 】

実施例 1 8 m i R N A 発現のプロファイリングは濾胞腺腫と退形成性甲状腺癌を区別する

濾胞腺腫試料と退形成性甲状腺癌試料の間では、合計で 4 3 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 2 0) 。 F A 試料と比較して A T C 試料では、これらのうち、2 1 種類の m i R N A の発現が少なくとも 2 倍高いレベルであった (L o g 2 差 (A T C 対 F A) = 1) 。 F A 試料と比較して A T C 試料では、これらのうち、

10

20

30

40

50

h s a - m i R - 9 * の発現が 7 5 倍増加し、3 種類の m i R N A (h s a - m i R - 5 8 2 - 3 p、- 5 8 2 - 5 p、及び - 9) の発現が 2 0 ~ 3 0 倍増加し、4 種類の m i R N A (h s a - m i R - 3 4 c - 5 p、- 2 1 0、- 1 2 4、及び - 3 4 c - 3 p) の発現が 1 0 ~ 2 0 倍増加し、1 3 種類の m i R N A の発現が 2 ~ 1 0 倍増加していた。

【 0 1 8 3 】

(表 2 0) F A 及び A T C 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A。A V G、一群の試料における発現の平均；S D、標準偏差。

| miRNA | ATC | FA | | ATC 対 FA | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-9* | 7.14 | 0.91 | 1.70 | 2.85E-02 | 6.23 | 75.2 |
| hsa-miR-582-3p | 3.97 | -1.04 | 1.10 | 1.40E-02 | 5.00 | 32.1 |
| hsa-miR-582-5p | 8.42 | 3.51 | 0.40 | 3.64E-04 | 4.91 | 30.1 |
| hsa-miR-9 | 5.05 | 0.57 | 1.18 | 2.53E-02 | 4.48 | 22.4 |
| hsa-miR-34c-5p | 7.37 | 3.10 | 0.57 | 2.42E-03 | 4.27 | 19.2 |
| hsa-miR-210 | 8.74 | 4.60 | 1.04 | 2.23E-02 | 4.14 | 17.7 |
| hsa-miR-124 | 4.16 | 0.68 | 0.28 | 3.36E-04 | 3.48 | 11.1 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.95 | -1.38 | 0.78 | 1.79E-02 | 3.33 | 10.1 |
| hsa-miR-592 | 4.74 | 1.97 | 0.74 | 2.69E-02 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-30a* | 10.32 | 7.99 | 0.47 | 1.05E-02 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-449a | 4.52 | 2.32 | 0.64 | 3.44E-02 | 2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-30a | 13.36 | 11.17 | 0.45 | 1.16E-02 | 2.19 | 4.6 |

10

20

| miRNA | ATC | FA | | ATC 対 FA | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|----------|-------|-------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-409-3p | 4.20 | 2.34 | 0.54 | 3.40E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-769-5p | 6.42 | 4.67 | 0.57 | 4.84E-02 | 1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-30c-2* | 6.74 | 5.00 | 0.53 | 4.11E-02 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-34b* | 8.43 | 6.83 | 0.48 | 3.80E-02 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-330-3p | 5.15 | 3.65 | 0.39 | 2.53E-02 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-410 | 2.97 | 1.58 | 0.41 | 3.56E-02 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-155* | 1.88 | 0.72 | 0.31 | 2.79E-02 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-550* | 4.14 | 3.05 | 0.20 | 7.64E-03 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-188-5p | 5.69 | 4.71 | 0.32 | 4.88E-02 | 0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-656 | 1.64 | 0.82 | 0.23 | 3.12E-02 | 0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-1181 | 4.01 | 3.40 | 0.20 | 4.88E-02 | 0.61 | 1.5 |
| hsa-miR-30d* | 1.12 | 2.67 | 0.50 | 4.55E-02 | -1.56 | 2.9 |
| hsa-miR-1301 | -0.92 | 0.78 | 0.44 | 2.40E-02 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-93* | -0.59 | 1.23 | 0.54 | 3.74E-02 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-508-5p | -2.20 | -0.35 | 0.58 | 4.27E-02 | -1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-452 | 1.57 | 4.17 | 0.76 | 3.52E-02 | -2.60 | 6.0 |
| hsa-miR-126 | 10.01 | 12.69 | 0.69 | 2.34E-02 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-143* | 1.36 | 4.11 | 0.42 | 3.82E-03 | -2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-143 | 5.31 | 8.07 | 0.61 | 1.48E-02 | -2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-224 | 2.46 | 5.32 | 0.92 | 4.74E-02 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-200c* | -0.83 | 2.41 | 0.94 | 3.45E-02 | -3.25 | 9.5 |
| hsa-miR-145* | 2.37 | 5.63 | 0.67 | 1.16E-02 | -3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-99a* | -1.76 | 1.66 | 0.58 | 5.85E-03 | -3.42 | 10.7 |
| hsa-miR-139-5p | 2.79 | 6.34 | 0.73 | 1.13E-02 | -3.54 | 11.6 |
| hsa-miR-145 | 6.78 | 10.55 | 0.52 | 2.77E-03 | -3.77 | 13.6 |
| hsa-miR-141* | -1.68 | 3.42 | 0.92 | 7.06E-03 | -5.10 | 34.3 |
| hsa-miR-138 | 0.09 | 5.41 | 1.34 | 2.25E-02 | -5.32 | 39.9 |
| hsa-miR-135a | 1.19 | 8.04 | 1.20 | 6.42E-03 | -6.84 | 114.8 |
| hsa-miR-135b | 2.20 | 9.59 | 1.18 | 4.66E-03 | -7.40 | 168.7 |
| hsa-miR-200c | 3.00 | 11.45 | 0.68 | 3.45E-04 | -8.44 | 348.0 |
| hsa-miR-141 | 2.51 | 11.09 | 0.84 | 7.22E-04 | -8.58 | 383.5 |

【 0 1 8 4 】

実施例 19 miRNA発現のプロファイリングは退形成性甲状腺癌と髄様甲状腺癌を区別する

退形成性甲状腺癌試料と甲状腺髄様癌試料の間では、合計で114種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表21)。ATC試料では、これらのうち、4種類のmiRNA (hsa-miR-582-3p、-582-5p、-155*、及び-7b*)の発現がMTC試料よりも2~15倍高かった (Log2差 (ATC対MTC) 1)。MTC試料と比較してATC試料ではさらに、99種類のmiRNAの発現が少なくとも2分の1に低下していた。MTC試料と比較してATC試料では、これらのうち、hsa-miR-375の発現が6,000分の1未満に低下し、5種類のmiRNA (hsa-miR-429、-200a、-200b、-200c、及び-141)の発現が500分の1~1,000分の1に低下し、4種類のmiRNA (hsa-miR-135b、-135a、-323-3p、及び-205)の発現が50分の1~200分の1に低下し、39種類のmiRNAの発現が10分の1~50分の1に低下し、50種類のmiRNAの発現が2分の1~50分の1に低下していた。

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

(表 2 1) M T C 及び A T C 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A。A V G、一群の試料における発現の平均；S D、標準偏差。

| miRNA | ATC | MTC | | ATC 対 MTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-582-3p | 3.97 | 0.19 | 0.32 | 9.51E-03 | 3.78 | 13.7 |
| hsa-miR-582-5p | 8.42 | 6.13 | 0.18 | 8.09E-03 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-155* | 1.88 | 0.33 | 0.16 | 1.34E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-let-7b* | 2.41 | 1.29 | 0.08 | 6.92E-03 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-634 | 2.61 | 1.68 | 0.13 | 2.70E-02 | 0.92 | 1.9 |
| hsa-miR-769-3p | 3.15 | 2.27 | 0.15 | 3.61E-02 | 0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-944 | 0.74 | -0.02 | 0.10 | 2.05E-02 | 0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-27a | 12.98 | 12.27 | 0.07 | 1.16E-02 | 0.71 | 1.6 |
| hsa-let-7a | 14.35 | 14.77 | 0.07 | 3.12E-02 | -0.42 | 1.3 |
| hsa-miR-431* | 2.46 | 2.93 | 0.05 | 1.54E-02 | -0.47 | 1.4 |
| hsa-miR-331-3p | 10.17 | 10.80 | 0.08 | 1.89E-02 | -0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-99b | 8.83 | 9.49 | 0.13 | 4.93E-02 | -0.66 | 1.6 |
| hsa-miR-25 | 9.41 | 10.13 | 0.14 | 4.41E-02 | -0.73 | 1.7 |
| hsa-miR-320a | 8.16 | 8.92 | 0.11 | 2.91E-02 | -0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-574-3p | 5.72 | 6.59 | 0.05 | 4.14E-03 | -0.87 | 1.8 |
| hsa-miR-24-1* | 5.59 | 6.56 | 0.18 | 4.39E-02 | -0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-585 | 0.44 | 1.44 | 0.15 | 2.76E-02 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-146b-3p | -2.10 | -1.08 | 0.19 | 4.53E-02 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-423-3p | 2.56 | 3.59 | 0.10 | 1.30E-02 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-1826 | 4.37 | 5.46 | 0.15 | 2.37E-02 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-326 | 2.42 | 3.61 | 0.14 | 1.68E-02 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-98 | 7.22 | 8.44 | 0.17 | 2.44E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-454 | 5.50 | 6.74 | 0.18 | 2.69E-02 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-23b | 12.17 | 13.42 | 0.15 | 1.84E-02 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-27b | 11.68 | 12.95 | 0.25 | 4.96E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-423-5p | 5.61 | 6.91 | 0.07 | 4.07E-03 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-181c* | 3.75 | 5.32 | 0.15 | 1.26E-02 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-182* | 0.43 | 2.00 | 0.20 | 2.10E-02 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-20a* | 2.51 | 4.10 | 0.23 | 2.67E-02 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-181d | 5.25 | 6.86 | 0.09 | 4.48E-03 | -1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-654-5p | 2.67 | 4.30 | 0.31 | 4.50E-02 | -1.63 | 3.1 |

10

20

30

| miRNA | ATC | MTC | | ATC 対 MTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-30d | 8.94 | 10.62 | 0.25 | 2.78E-02 | -1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-26b | 10.52 | 12.22 | 0.12 | 6.91E-03 | -1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-126 | 10.01 | 11.72 | 0.25 | 2.75E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-151-5p | 9.21 | 11.02 | 0.15 | 9.20E-03 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-30d* | 1.12 | 3.11 | 0.30 | 2.94E-02 | -2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-126* | 3.44 | 5.45 | 0.16 | 8.72E-03 | -2.02 | 4.0 |
| hsa-miR-377* | 0.92 | 2.94 | 0.16 | 8.50E-03 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-324-5p | 7.21 | 9.24 | 0.04 | 4.23E-04 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-337-5p | 3.29 | 5.33 | 0.33 | 3.26E-02 | -2.04 | 4.1 |
| hsa-let-7c | 10.68 | 12.76 | 0.42 | 4.99E-02 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-181c | 6.32 | 8.44 | 0.26 | 1.89E-02 | -2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-744* | -1.03 | 1.10 | 0.21 | 1.28E-02 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-221* | 4.78 | 6.93 | 0.33 | 3.06E-02 | -2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-652 | 5.34 | 7.51 | 0.29 | 2.25E-02 | -2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-1250 | -1.24 | 0.92 | 0.27 | 1.96E-02 | -2.17 | 4.5 |
| hsa-miR-493* | 3.16 | 5.39 | 0.45 | 4.99E-02 | -2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-30b | 9.75 | 12.03 | 0.20 | 1.00E-02 | -2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-744 | 2.84 | 5.17 | 0.35 | 2.89E-02 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-642 | -1.95 | 0.65 | 0.41 | 3.11E-02 | -2.60 | 6.1 |
| hsa-miR-654-3p | 3.59 | 6.30 | 0.51 | 4.43E-02 | -2.71 | 6.5 |
| hsa-miR-143 | 5.31 | 8.13 | 0.51 | 4.03E-02 | -2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-598 | 5.11 | 7.98 | 0.33 | 1.71E-02 | -2.86 | 7.3 |
| hsa-miR-370 | 1.84 | 4.77 | 0.36 | 1.97E-02 | -2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-491-5p | -1.33 | 1.62 | 0.37 | 2.02E-02 | -2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-148b | 6.69 | 9.64 | 0.55 | 4.32E-02 | -2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-409-3p | 4.20 | 7.21 | 0.31 | 1.42E-02 | -3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-7-1* | 3.84 | 6.88 | 0.44 | 2.73E-02 | -3.05 | 8.3 |
| hsa-miR-145* | 2.37 | 5.48 | 0.47 | 2.88E-02 | -3.10 | 8.6 |
| hsa-miR-376a* | 1.52 | 4.63 | 0.44 | 2.55E-02 | -3.11 | 8.6 |
| hsa-miR-125b-2* | 2.65 | 5.76 | 0.59 | 4.50E-02 | -3.11 | 8.6 |
| hsa-miR-485-3p | 1.15 | 4.27 | 0.37 | 1.83E-02 | -3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-543 | 2.04 | 5.30 | 0.05 | 3.40E-04 | -3.25 | 9.5 |
| hsa-miR-218 | 5.04 | 8.29 | 0.43 | 2.21E-02 | -3.25 | 9.5 |
| hsa-miR-889 | 0.51 | 3.79 | 0.54 | 3.45E-02 | -3.28 | 9.7 |
| hsa-miR-136 | 3.27 | 6.61 | 0.51 | 2.94E-02 | -3.34 | 10.1 |
| hsa-miR-758 | 1.69 | 5.04 | 0.13 | 1.87E-03 | -3.35 | 10.2 |
| hsa-miR-338-3p | 5.98 | 9.34 | 0.35 | 1.40E-02 | -3.36 | 10.3 |
| hsa-miR-668 | -2.09 | 1.30 | 0.42 | 1.95E-02 | -3.40 | 10.5 |
| hsa-miR-376a | 5.10 | 8.51 | 0.67 | 4.76E-02 | -3.40 | 10.6 |
| hsa-miR-200c* | -0.83 | 2.59 | 0.25 | 7.31E-03 | -3.42 | 10.7 |
| hsa-miR-379 | 2.77 | 6.20 | 0.14 | 2.26E-03 | -3.42 | 10.7 |
| hsa-miR-145 | 6.78 | 10.23 | 0.51 | 2.77E-02 | -3.45 | 10.9 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | MTC | | ATC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|--------|--------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-154 | 3.41 | 6.86 | 0.17 | 3.09E-03 | -3.45 | 10.9 |
| hsa-miR-329 | 0.64 | 4.13 | 0.15 | 2.44E-03 | -3.48 | 11.2 |
| hsa-miR-411 | 1.30 | 4.80 | 0.24 | 6.16E-03 | -3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-485-5p | 0.52 | 4.03 | 0.40 | 1.66E-02 | -3.51 | 11.4 |
| hsa-miR-127-3p | 5.36 | 8.88 | 0.37 | 1.42E-02 | -3.52 | 11.5 |
| hsa-miR-377 | 3.95 | 7.51 | 0.55 | 3.03E-02 | -3.56 | 11.8 |
| hsa-miR-125b | 10.44 | 14.04 | 0.66 | 4.22E-02 | -3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-99a | 8.00 | 11.61 | 0.62 | 3.65E-02 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-96 | 7.36 | 11.01 | 0.48 | 2.26E-02 | -3.65 | 12.5 |
| hsa-miR-381 | 3.69 | 7.34 | 0.33 | 1.10E-02 | -3.65 | 12.5 |
| hsa-miR-487a | 1.13 | 4.79 | 0.32 | 9.89E-03 | -3.66 | 12.6 |
| hsa-miR-409-5p | 1.23 | 4.92 | 0.15 | 2.18E-03 | -3.69 | 12.9 |
| hsa-miR-1251 | -2.26 | 1.48 | 0.36 | 1.20E-02 | -3.74 | 13.3 |
| hsa-miR-495 | 3.07 | 6.93 | 0.28 | 6.80E-03 | -3.86 | 14.5 |
| hsa-miR-369-5p | 1.32 | 5.27 | 0.72 | 4.19E-02 | -3.94 | 15.4 |
| hsa-miR-512-3p | 0.39 | 4.53 | 0.17 | 2.19E-03 | -4.14 | 17.7 |
| hsa-miR-382 | 2.34 | 6.53 | 0.24 | 4.24E-03 | -4.19 | 18.3 |
| hsa-miR-1301 | -0.92 | 3.45 | 0.62 | 2.58E-02 | -4.38 | 20.8 |
| hsa-miR-539 | 2.09 | 6.53 | 0.34 | 7.81E-03 | -4.43 | 21.6 |
| hsa-miR-183 | 6.00 | 10.49 | 0.69 | 3.02E-02 | -4.49 | 22.5 |
| hsa-miR-182 | 1.33 | 5.90 | 0.30 | 5.51E-03 | -4.58 | 23.8 |
| hsa-miR-136* | 1.78 | 6.41 | 0.51 | 1.57E-02 | -4.63 | 24.8 |
| hsa-miR-432 | 2.85 | 7.61 | 0.36 | 7.50E-03 | -4.76 | 27.1 |
| hsa-miR-487b | 4.94 | 9.75 | 0.19 | 2.15E-03 | -4.81 | 28.1 |
| hsa-miR-183* | -0.51 | 4.36 | 0.40 | 9.08E-03 | -4.87 | 29.2 |
| hsa-miR-410 | 2.97 | 8.20 | 0.14 | 9.35E-04 | -5.22 | 37.3 |
| hsa-miR-486-3p | -1.82 | 3.41 | 0.41 | 7.96E-03 | -5.23 | 37.5 |
| hsa-miR-200a* | 0.46 | 5.71 | 0.26 | 3.23E-03 | -5.25 | 38.0 |
| hsa-miR-200b* | 0.48 | 5.99 | 0.11 | 5.45E-04 | -5.51 | 45.5 |
| hsa-miR-141* | -1.68 | 3.92 | 0.38 | 6.01E-03 | -5.60 | 48.6 |
| hsa-miR-433 | -1.51 | 4.13 | 0.61 | 1.54E-02 | -5.63 | 49.6 |
| hsa-miR-205 | -1.95 | 3.92 | 0.71 | 1.88E-02 | -5.87 | 58.4 |
| hsa-miR-323-3p | 0.30 | 6.93 | 0.13 | 4.76E-04 | -6.63 | 98.9 |
| hsa-miR-135a | 1.19 | 7.85 | 0.66 | 1.28E-02 | -6.66 | 100.8 |
| hsa-miR-135b | 2.20 | 9.73 | 0.72 | 1.20E-02 | -7.53 | 184.7 |
| hsa-miR-141 | 2.51 | 11.67 | 0.50 | 3.94E-03 | -9.16 | 570.9 |
| hsa-miR-200c | 3.00 | 12.22 | 0.28 | 1.20E-03 | -9.22 | 596.9 |
| hsa-miR-200b | 2.93 | 12.17 | 0.08 | 1.11E-04 | -9.24 | 605.5 |
| hsa-miR-200a | 1.45 | 11.26 | 0.29 | 1.13E-03 | -9.81 | 898.5 |
| hsa-miR-429 | -0.05 | 10.32 | 0.28 | 9.54E-04 | -10.37 | 1323.6 |
| hsa-miR-375 | 1.27 | 13.86 | 0.40 | 1.35E-03 | -12.60 | 6201.2 |

【 0 1 8 6 】

実施例 20 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺濾胞癌と甲状腺乳頭癌を区別する

甲状腺濾胞癌試料と甲状腺乳頭癌試料の間では、合計で 79 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 22)。PTC 試料と比較して FTC 試料では、これらのうち、27 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた

10

20

30

40

50

(Log2差(FTC対PTC) - 1)。これらのうち、hsa-miR-146b-5pの発現がFTC試料では80分の1未満に低下し、5種類のmiRNA(hsa-miR-551b、-375、-146b-3p、-200b、及び-31)の発現がFTCでは10分の1～33分の1のレベルに低下し；7種類のmiRNA(hsa-miR-31*、-200a、-429、-200a*、-200b*、-222、及び-514)の発現がFTC試料では5分の1～10分の1のレベルに低下し、14種類のmiRNAの発現が、PTC試料と比較してFTC試料では2分の1～5分の1に低下していた。加えて、合計で33種類のmiRNAの発現が、PTC試料と比較してFTC試料では、2～5倍高いレベルであった。

【0187】

(表22) FTC及びPTC試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | FTC | | PTC | | FTC対PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-183* | 2.14 | 1.17 | -0.03 | 1.02 | 1.41E-02 | 2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-148a* | 2.35 | 0.67 | 0.21 | 0.94 | 3.25E-03 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-204 | 7.33 | 1.59 | 5.26 | 0.80 | 3.21E-02 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-182 | 4.50 | 1.38 | 2.59 | 1.06 | 3.92E-02 | 1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-631 | 0.83 | 0.94 | -0.92 | 0.83 | 1.42E-02 | 1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-148a | 11.79 | 0.72 | 10.07 | 0.84 | 8.36E-03 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-144 | 7.14 | 0.99 | 5.48 | 1.15 | 4.01E-02 | 1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-659 | 3.03 | 1.18 | 1.42 | 0.91 | 4.15E-02 | 1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-373* | 1.85 | 0.72 | 0.24 | 0.68 | 6.77E-03 | 1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-182* | 1.12 | 0.70 | -0.41 | 0.86 | 1.50E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-663 | 5.58 | 1.19 | 4.09 | 0.76 | 4.64E-02 | 1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-765 | 3.72 | 1.08 | 2.28 | 0.68 | 3.52E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-584 | 3.47 | 1.28 | 2.03 | 0.45 | 4.53E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-152 | 7.58 | 0.80 | 6.19 | 0.48 | 1.04E-02 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-936 | 1.69 | 0.95 | 0.34 | 0.48 | 2.21E-02 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-371-5p | 4.16 | 0.71 | 2.81 | 0.43 | 6.54E-03 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-183 | 7.67 | 1.17 | 6.34 | 0.19 | 3.55E-02 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-602 | 3.17 | 0.70 | 1.86 | 0.42 | 7.13E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-1915* | -0.14 | 0.90 | -1.44 | 0.82 | 4.48E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-96 | 9.53 | 1.14 | 8.25 | 0.45 | 4.69E-02 | 1.28 | 2.4 |

10

20

30

| miRNA | FTC | | PTC | | FTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1268 | 7.82 | 0.51 | 6.57 | 0.52 | 4.97E-03 | 1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-1207-5p | 9.42 | 0.95 | 8.19 | 0.66 | 4.43E-02 | 1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-134 | 5.80 | 0.88 | 4.56 | 0.60 | 3.21E-02 | 1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.41 | 0.82 | 4.26 | 0.47 | 2.64E-02 | 1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-572 | 5.22 | 0.61 | 4.08 | 0.45 | 9.89E-03 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-135a* | 4.75 | 0.88 | 3.61 | 0.32 | 2.63E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-363 | 5.78 | 0.59 | 4.69 | 0.85 | 4.68E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1321 | 1.25 | 0.46 | 0.17 | 0.39 | 3.84E-03 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-638 | 8.39 | 0.59 | 7.32 | 0.50 | 1.51E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-1915 | 8.15 | 0.61 | 7.09 | 0.28 | 8.14E-03 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-939 | 6.76 | 0.73 | 5.75 | 0.45 | 2.98E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-652 | 6.19 | 0.81 | 5.22 | 0.29 | 3.47E-02 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-30c | 11.38 | 0.57 | 10.41 | 0.58 | 2.89E-02 | 0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-940 | 6.98 | 0.73 | 6.07 | 0.15 | 2.63E-02 | 0.91 | 1.9 |
| hsa-miR-876-3p | 1.27 | 0.55 | 0.41 | 0.55 | 3.70E-02 | 0.87 | 1.8 |
| hsa-miR-130b | 7.34 | 0.42 | 6.55 | 0.21 | 5.40E-03 | 0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-30e* | 8.01 | 0.50 | 7.25 | 0.46 | 3.87E-02 | 0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-190 | 2.39 | 0.50 | 1.64 | 0.29 | 2.04E-02 | 0.75 | 1.7 |
| hsa-miR-34c-3p | -0.70 | 0.62 | -1.42 | 0.20 | 3.90E-02 | 0.72 | 1.6 |
| hsa-miR-662 | 1.65 | 0.44 | 0.98 | 0.16 | 1.37E-02 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-501-3p | 3.45 | 0.46 | 2.83 | 0.27 | 2.95E-02 | 0.63 | 1.5 |
| hsa-miR-93* | 1.18 | 0.23 | 0.58 | 0.36 | 1.45E-02 | 0.60 | 1.5 |
| hsa-miR-335* | 2.54 | 0.25 | 1.99 | 0.18 | 3.97E-03 | 0.55 | 1.5 |
| hsa-miR-1271 | 3.63 | 0.23 | 3.98 | 0.16 | 2.57E-02 | -0.35 | 1.3 |
| hsa-miR-16 | 13.11 | 0.21 | 13.53 | 0.18 | 1.07E-02 | -0.41 | 1.3 |
| hsa-miR-34a* | 4.59 | 0.38 | 5.07 | 0.21 | 3.87E-02 | -0.48 | 1.4 |
| hsa-miR-374b | 7.79 | 0.45 | 8.38 | 0.22 | 3.08E-02 | -0.59 | 1.5 |
| hsa-miR-24 | 11.99 | 0.37 | 12.58 | 0.31 | 2.64E-02 | -0.59 | 1.5 |
| hsa-miR-29a | 13.71 | 0.18 | 14.31 | 0.37 | 1.27E-02 | -0.60 | 1.5 |
| hsa-let-7i* | 3.09 | 0.42 | 3.76 | 0.40 | 3.21E-02 | -0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-361-3p | 6.60 | 0.33 | 7.27 | 0.20 | 4.77E-03 | -0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-1305 | 7.48 | 0.33 | 8.28 | 0.53 | 2.12E-02 | -0.80 | 1.7 |
| hsa-miR-10a* | 0.55 | 0.39 | 1.51 | 0.31 | 2.47E-03 | -0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-224 | 4.74 | 0.67 | 5.75 | 0.50 | 2.76E-02 | -1.01 | 2.0 |
| hsa-let-7i | 13.46 | 0.42 | 14.53 | 0.18 | 7.61E-04 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-23b* | 2.87 | 0.81 | 4.00 | 0.58 | 3.59E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-625 | 5.02 | 0.94 | 6.17 | 0.25 | 2.99E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-181c | 6.41 | 0.72 | 7.59 | 0.35 | 1.08E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-181c* | 3.42 | 0.81 | 4.63 | 0.41 | 1.77E-02 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-137 | 0.41 | 0.80 | 1.65 | 0.86 | 4.54E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-181b | 8.27 | 0.94 | 9.59 | 0.52 | 2.60E-02 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-21 | 14.52 | 0.58 | 15.85 | 0.45 | 3.76E-03 | -1.32 | 2.5 |

10

20

30

40

| miRNA | FTC | | PTC | | FTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|------------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-181d | 5.41 | 0.66 | 6.74 | 0.28 | 3.20E-03 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-509-3-5p | -0.83 | 0.51 | 0.73 | 1.31 | 3.84E-02 | -1.56 | 2.9 |
| hsa-miR-509-3p | -0.52 | 0.58 | 1.16 | 1.39 | 3.77E-02 | -1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-181a-2* | 4.29 | 0.66 | 6.23 | 0.66 | 1.62E-03 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-514 | 0.50 | 0.21 | 2.93 | 0.86 | 2.70E-04 | -2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-222 | 7.63 | 1.65 | 10.25 | 0.58 | 1.03E-02 | -2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-200b* | 2.61 | 1.38 | 5.62 | 0.59 | 2.07E-03 | -3.01 | 8.1 |
| hsa-miR-200a* | 2.23 | 1.29 | 5.30 | 0.62 | 1.39E-03 | -3.07 | 8.4 |
| hsa-miR-429 | 5.86 | 2.18 | 8.97 | 0.55 | 1.50E-02 | -3.10 | 8.6 |
| hsa-miR-200a | 7.09 | 2.00 | 10.22 | 0.52 | 9.70E-03 | -3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-31* | 5.39 | 1.63 | 8.58 | 0.56 | 3.21E-03 | -3.19 | 9.1 |
| hsa-miR-31 | 6.66 | 1.68 | 10.14 | 0.64 | 2.51E-03 | -3.49 | 11.2 |
| hsa-miR-200b | 8.28 | 1.82 | 11.78 | 0.50 | 3.22E-03 | -3.49 | 11.3 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.06 | 0.61 | 3.73 | 1.12 | 3.12E-05 | -4.79 | 27.6 |
| hsa-miR-375 | 1.85 | 2.10 | 6.74 | 1.20 | 1.95E-03 | -4.89 | 29.6 |
| hsa-miR-551b | 4.93 | 0.73 | 9.98 | 0.58 | 2.03E-06 | -5.05 | 33.0 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.93 | 1.61 | 14.41 | 0.92 | 5.20E-05 | -6.47 | 88.9 |

10

20

【 0 1 8 8 】

実施例 2 1 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺濾胞癌と乳頭甲状腺癌濾胞亜型を区別する

甲状腺濾胞癌試料と甲状腺乳頭癌濾胞亜型の試料の間では、合計で 47 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 23)。FVPTC 試料と比較して FTC 試料では、これらのうち、7 種類の miRNA (hsa-miR-148a*、-148a、-22*、-1295、-32、-152、及び -1260) の発現が少なくとも 2 倍高いレベルであった (Log2 差 (FTC 対 FVPTC) - 1)。FVPTC 試料と比較して FTC 試料中では、FVPTC 試料中よりも FTC 試料中での発現が低かった miRNA のうち、2 種類の miRNA (hsa-miR-146b-5p 及び hsa-miR-375) の発現が 20 分の 1 ~ 40 分の 1 に低下し、4 種類の miRNA (hsa-miR-551b、-200b、-146b-3p、及び -31) の発現が 10 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下し、6 種類の miRNA (hsa-miR-429、-200b*、-200a*、-200a、-31*、及び -133b) の発現が 5 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下し、9 種類の miRNA の発現が 2 分の 1 ~ 5 分の 1 に低下していた。

30

【 0 1 8 9 】

(表 23) FTC 及び FVPTC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | FTC | | FVPTC | | FTC 対 FVPTC | | 倍率変化 |
|------------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-148a* | 2.35 | 0.67 | 0.48 | 0.48 | 2.35E-03 | 1.87 | 3.6 |
| hsa-miR-148a | 11.79 | 0.72 | 10.02 | 0.33 | 2.78E-03 | 1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-22* | 5.80 | 0.79 | 4.29 | 0.52 | 1.35E-02 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-1295 | 3.03 | 0.84 | 1.59 | 0.89 | 4.10E-02 | 1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-32 | 5.08 | 0.46 | 3.82 | 0.79 | 1.94E-02 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-152 | 7.58 | 0.80 | 6.38 | 0.23 | 2.39E-02 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-1260 | 9.49 | 0.60 | 8.51 | 0.59 | 4.33E-02 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-30e* | 8.01 | 0.50 | 7.09 | 0.46 | 2.51E-02 | 0.92 | 1.9 |
| hsa-miR-362-3p | 6.13 | 0.39 | 5.23 | 0.41 | 1.17E-02 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-30c | 11.38 | 0.57 | 10.51 | 0.51 | 4.79E-02 | 0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-365 | 8.76 | 0.49 | 7.90 | 0.40 | 2.47E-02 | 0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-660 | 7.68 | 0.68 | 6.82 | 0.24 | 4.90E-02 | 0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-532-3p | 5.86 | 0.60 | 5.10 | 0.09 | 4.13E-02 | 0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-130b | 7.34 | 0.42 | 6.61 | 0.04 | 1.09E-02 | 0.73 | 1.7 |
| hsa-miR-190 | 2.39 | 0.50 | 1.73 | 0.22 | 4.49E-02 | 0.66 | 1.6 |
| hsa-miR-335* | 2.54 | 0.25 | 1.94 | 0.38 | 2.39E-02 | 0.60 | 1.5 |
| hsa-miR-501-5p | 4.39 | 0.12 | 4.15 | 0.14 | 2.92E-02 | 0.24 | 1.2 |
| hsa-miR-513b | 3.17 | 0.22 | 3.72 | 0.26 | 1.09E-02 | -0.55 | 1.5 |
| hsa-miR-513a-5p | 3.73 | 0.42 | 4.37 | 0.17 | 2.39E-02 | -0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-513c | 2.27 | 0.12 | 2.98 | 0.11 | 3.48E-05 | -0.71 | 1.6 |
| hsa-miR-378* | 2.49 | 0.25 | 3.32 | 0.25 | 1.78E-03 | -0.82 | 1.8 |
| hsa-let-7g* | -1.09 | 0.50 | -0.24 | 0.12 | 1.39E-02 | -0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-211 | 0.50 | 0.36 | 1.36 | 0.41 | 1.30E-02 | -0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-574-5p | 5.80 | 0.57 | 6.65 | 0.20 | 2.56E-02 | -0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-483-3p | 0.84 | 0.56 | 1.71 | 0.42 | 3.86E-02 | -0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-346 | 0.27 | 0.31 | 1.18 | 0.24 | 1.75E-03 | -0.91 | 1.9 |
| hsa-miR-181c* | 3.42 | 0.81 | 4.55 | 0.48 | 4.51E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-181c | 6.41 | 0.72 | 7.54 | 0.43 | 2.87E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-let-7i | 13.46 | 0.42 | 14.62 | 0.43 | 4.79E-03 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-595 | 0.18 | 0.21 | 1.35 | 0.71 | 9.19E-03 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-181d | 5.41 | 0.66 | 6.61 | 0.55 | 2.32E-02 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-509-3-5p | -0.83 | 0.51 | 0.49 | 0.65 | 1.07E-02 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-514 | 0.50 | 0.21 | 1.87 | 1.16 | 3.47E-02 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-23b* | 2.87 | 0.81 | 4.28 | 0.15 | 1.17E-02 | -1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-181a-2* | 4.29 | 0.66 | 5.91 | 1.15 | 3.16E-02 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-133b | 5.78 | 1.31 | 8.20 | 1.72 | 4.66E-02 | -2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-31* | 5.39 | 1.63 | 8.47 | 1.06 | 1.39E-02 | -3.08 | 8.5 |
| hsa-miR-200a | 7.09 | 2.00 | 10.20 | 0.62 | 2.13E-02 | -3.11 | 8.6 |
| hsa-miR-200a* | 2.23 | 1.29 | 5.38 | 0.59 | 2.88E-03 | -3.16 | 8.9 |
| hsa-miR-200b* | 2.61 | 1.38 | 5.82 | 0.47 | 3.17E-03 | -3.22 | 9.3 |
| hsa-miR-429 | 5.86 | 2.18 | 9.17 | 0.77 | 2.44E-02 | -3.31 | 9.9 |
| hsa-miR-31 | 6.66 | 1.68 | 10.06 | 1.12 | 1.06E-02 | -3.41 | 10.6 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.06 | 0.61 | 2.46 | 1.30 | 9.87E-04 | -3.52 | 11.5 |
| hsa-miR-200b | 8.28 | 1.82 | 11.82 | 0.67 | 8.09E-03 | -3.54 | 11.6 |
| hsa-miR-551b | 4.93 | 0.73 | 8.99 | 0.76 | 8.21E-05 | -4.06 | 16.6 |
| hsa-miR-375 | 1.85 | 2.10 | 6.25 | 1.32 | 8.35E-03 | -4.40 | 21.2 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.93 | 1.61 | 13.20 | 1.09 | 8.37E-04 | -5.27 | 38.5 |

実施例 2 2 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺濾胞癌と退形成性甲状腺癌を区別する

甲状腺濾胞癌試料と退形成性甲状腺癌試料の間では、合計で 73 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 2 4)。ATC 試料と比較して FTC 試料では、これらのうち、45 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加していた (Log_2 差 (FTC 対 ATC) > 1)。これらのうち、4 種類の miRNA (hsa-miR-141、-200c、-135b、及び 135a) の発現が FTC では 200 ~ 600 倍増加し、3 種類の miRNA (hsa-miR-141*、-138、-及び 200c*) の発現が FTC では 10 ~ 60 倍増加し、12 種類の miRNA (hsa-miR-125b、-7i*、-99a、-145、-148*、-126*、-218、-145*、-143、-32、-452、及び 551b) の発現が FTC では 5 ~ 10 倍増加し、26 種類の miRNA の発現が ATC 試料に比べて FTC 試料では 2 ~ 5 倍増加していた。加えて、15 種類の miRNA の発現レベルが、ATC 試料に比べて FTC 試料では低下していた。これらのうち、6 種類の miRNA (hsa-miR-9*、-582-3p、-124、-9、-10a、及び 34c-5p) の発現が FTC 試料では 10 分の 1 ~ 40 分の 1 に低下し、9 種類の miRNA の発現が、ATC 試料に比べて FTC 試料では 2 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

【0191】

(表 2 4) FTC 及び ATC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | ATC | FTC | | ATC 対 FTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-9* | 7.14 | 1.84 | 1.04 | 9.49E-03 | 5.30 | 39.4 |
| hsa-miR-582-3p | 3.97 | -0.87 | 0.67 | 2.70E-03 | 4.84 | 28.6 |
| hsa-miR-124 | 4.16 | -0.40 | 1.08 | 1.83E-02 | 4.55 | 23.4 |
| hsa-miR-9 | 5.05 | 1.18 | 0.28 | 2.13E-04 | 3.87 | 14.7 |
| hsa-miR-10a | 10.38 | 6.67 | 1.02 | 2.93E-02 | 3.71 | 13.1 |
| hsa-miR-34c-5p | 7.37 | 3.90 | 0.69 | 1.04E-02 | 3.47 | 11.1 |
| hsa-miR-34b | 4.65 | 1.45 | 0.70 | 1.41E-02 | 3.20 | 9.2 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.95 | -0.70 | 0.62 | 1.71E-02 | 2.66 | 6.3 |
| hsa-miR-10a* | 2.44 | 0.55 | 0.39 | 1.16E-02 | 1.90 | 3.7 |

| miRNA | ATC | FTC | | ATC 対 FTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-483-3p | 2.61 | 0.84 | 0.56 | 4.53E-02 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-196a | 3.56 | 1.82 | 0.34 | 9.34E-03 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-769-5p | 6.42 | 4.87 | 0.33 | 1.25E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-330-3p | 5.15 | 3.76 | 0.43 | 4.04E-02 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-378* | 3.68 | 2.49 | 0.25 | 1.22E-02 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-431 | 2.26 | 1.24 | 0.24 | 1.78E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-505* | 4.69 | 3.79 | 0.17 | 8.14E-03 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-326 | 2.42 | 1.53 | 0.24 | 2.90E-02 | 0.89 | 1.9 |
| hsa-miR-1237 | 3.83 | 3.00 | 0.26 | 4.43E-02 | 0.83 | 1.8 |
| hsa-miR-1238 | 4.72 | 4.11 | 0.20 | 4.79E-02 | 0.61 | 1.5 |
| hsa-miR-1825 | 4.20 | 3.62 | 0.15 | 2.16E-02 | 0.59 | 1.5 |
| hsa-miR-425* | 4.08 | 3.49 | 0.17 | 3.16E-02 | 0.59 | 1.5 |
| hsa-miR-191* | 4.58 | 4.01 | 0.16 | 2.86E-02 | 0.57 | 1.5 |
| hsa-miR-10b* | 1.78 | 2.42 | 0.15 | 1.94E-02 | -0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-101* | 1.44 | 2.16 | 0.23 | 4.81E-02 | -0.72 | 1.6 |
| hsa-miR-26a-1* | 0.60 | 1.33 | 0.18 | 1.93E-02 | -0.73 | 1.7 |
| hsa-miR-454 | 5.50 | 6.31 | 0.22 | 3.07E-02 | -0.81 | 1.7 |
| hsa-miR-93 | 7.61 | 8.50 | 0.27 | 3.78E-02 | -0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-615-3p | -1.03 | -0.12 | 0.29 | 4.42E-02 | -0.91 | 1.9 |
| hsa-miR-7-1* | 3.84 | 4.81 | 0.22 | 1.62E-02 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-423-3p | 2.56 | 3.62 | 0.17 | 5.27E-03 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-642 | -1.95 | -0.85 | 0.35 | 4.75E-02 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-338-5p | 1.05 | 2.26 | 0.28 | 1.64E-02 | -1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-423-5p | 5.61 | 6.84 | 0.17 | 2.93E-03 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-101 | 7.49 | 8.83 | 0.34 | 2.38E-02 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-1826 | 4.37 | 5.72 | 0.40 | 3.53E-02 | -1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-95 | 6.41 | 7.84 | 0.35 | 2.06E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-892a | -0.72 | 0.73 | 0.47 | 4.71E-02 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-let-7i | 11.99 | 13.46 | 0.42 | 3.34E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-19a | 7.12 | 8.60 | 0.40 | 2.88E-02 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-92a | 7.77 | 9.25 | 0.33 | 1.51E-02 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-26a | 10.36 | 11.85 | 0.41 | 2.99E-02 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-30c | 8.44 | 9.98 | 0.49 | 4.45E-02 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-346 | -1.38 | 0.27 | 0.31 | 7.94E-03 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-19b-1* | 1.32 | 2.96 | 0.45 | 2.83E-02 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-767-5p | -1.10 | 0.56 | 0.26 | 4.42E-03 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-93* | -0.59 | 1.18 | 0.23 | 2.21E-03 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-30b | 9.75 | 11.54 | 0.57 | 4.45E-02 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-30d* | 1.12 | 3.02 | 0.36 | 8.57E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-17* | 3.60 | 5.55 | 0.41 | 1.18E-02 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-126 | 10.01 | 12.06 | 0.55 | 2.72E-02 | -2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-143* | 1.36 | 3.56 | 0.60 | 2.91E-02 | -2.20 | 4.6 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | FTC | | ATC 対 FTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-20a* | 2.51 | 4.73 | 0.24 | 1.07E-03 | -2.22 | 4.6 |
| hsa-miR-491-5p | -1.33 | 0.93 | 0.67 | 3.76E-02 | -2.26 | 4.8 |
| hsa-miR-224 | 2.46 | 4.74 | 0.67 | 3.62E-02 | -2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-551b | 2.61 | 4.93 | 0.73 | 4.41E-02 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-452 | 1.57 | 3.94 | 0.77 | 4.84E-02 | -2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-32 | 2.63 | 5.08 | 0.46 | 8.20E-03 | -2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-143 | 5.31 | 7.81 | 0.76 | 3.93E-02 | -2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-145* | 2.37 | 5.06 | 0.76 | 3.14E-02 | -2.69 | 6.5 |
| hsa-miR-218 | 5.04 | 7.78 | 0.57 | 1.17E-02 | -2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-126* | 3.44 | 6.22 | 0.37 | 2.45E-03 | -2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-148a* | -0.55 | 2.35 | 0.67 | 1.71E-02 | -2.90 | 7.5 |
| hsa-miR-145 | 6.78 | 9.75 | 0.89 | 3.79E-02 | -2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-99a | 8.00 | 10.99 | 0.82 | 2.96E-02 | -2.99 | 8.0 |
| hsa-let-7i* | 0.07 | 3.09 | 0.42 | 2.69E-03 | -3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-125b | 10.44 | 13.75 | 0.57 | 6.10E-03 | -3.31 | 9.9 |
| hsa-miR-200c* | -0.83 | 2.57 | 0.40 | 1.51E-03 | -3.40 | 10.6 |
| hsa-miR-138 | 0.09 | 4.85 | 1.20 | 2.26E-02 | -4.76 | 27.0 |
| hsa-miR-141* | -1.68 | 4.23 | 0.52 | 4.74E-04 | -5.91 | 60.1 |
| hsa-miR-135a | 1.19 | 8.96 | 0.34 | 2.99E-05 | -7.76 | 217.4 |
| hsa-miR-135b | 2.20 | 10.03 | 1.65 | 1.24E-02 | -7.83 | 228.3 |
| hsa-miR-200c | 3.00 | 12.10 | 0.69 | 2.66E-04 | -9.09 | 546.5 |
| hsa-miR-141 | 2.51 | 11.85 | 0.96 | 8.85E-04 | -9.34 | 649.3 |

【 0 1 9 2 】

実施例 2 3 m i R N A 発現のプロファイリングは甲状腺濾胞癌と甲状腺髄様癌を区別する

甲状腺濾胞癌試料と甲状腺髄様癌 (M T C) 試料の間では、合計で 1 3 6 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 2 5)。M T C 試料と比較して F T C 試料では、これらのうち、1 7 種類の m i R N A の発現が 2 ~ 1 0 倍増加していた (L o g 2 差 (F T C 対 M T C) 1)。加えて、1 0 0 種類の m i R N A の発現レベルが、F T C 試料では M T C 試料よりも低下していた。これらのうち、h s a - m i R - 3 7 5 の発現が F T C 試料では 1 0 0 分の 1 未満に低下し、3 種類の m i R N A の発現が F T C 試料では 1 0 0 分の 1 ~ 3 0 0 分の 1 に低下し、4 4 種類の m i R N A の発現が 1 0 分の 1 ~ 1 0 0 分の 1 に低下し、5 2 種類の m i R N A の発現が M T C 試料よりも F T C 試料では、2 分の 1 ~ 1 0 分の 1 に低下していた。

【 0 1 9 3 】

(表 2 5) F T C 及び M T C 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A。A V G、一群の試料における発現の平均 ; S D、標準偏差。

| miRNA | FTC | | MTC | | FTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-203 | 6.93 | 1.47 | 3.46 | 2.00 | 2.95E-02 | 3.46 | 11.0 |
| hsa-miR-30a | 12.28 | 1.12 | 9.76 | 1.51 | 3.42E-02 | 2.52 | 5.7 |
| hsa-miR-30a* | 9.03 | 1.12 | 6.59 | 1.57 | 4.10E-02 | 2.44 | 5.4 |
| hsa-miR-34a* | 4.59 | 0.38 | 3.09 | 0.61 | 4.80E-03 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-148a* | 2.35 | 0.67 | 0.88 | 0.82 | 3.23E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-34a | 12.03 | 0.62 | 10.62 | 0.71 | 2.60E-02 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-32 | 5.08 | 0.46 | 3.71 | 0.68 | 1.33E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-30e* | 8.01 | 0.50 | 6.67 | 0.55 | 1.22E-02 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-22* | 5.80 | 0.79 | 4.54 | 0.31 | 4.25E-02 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-let-7i* | 3.09 | 0.42 | 1.85 | 0.98 | 4.20E-02 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-30c | 11.38 | 0.57 | 10.16 | 0.57 | 2.62E-02 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-34b* | 7.22 | 0.41 | 6.00 | 0.79 | 2.56E-02 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-20b | 8.22 | 0.43 | 7.02 | 0.70 | 2.20E-02 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-20a | 10.88 | 0.43 | 9.76 | 0.82 | 4.07E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-30e | 9.98 | 0.49 | 8.87 | 0.25 | 1.15E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-135a | 8.96 | 0.34 | 7.85 | 0.66 | 1.78E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-19a | 8.60 | 0.40 | 7.51 | 0.18 | 5.06E-03 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-19b | 11.18 | 0.50 | 10.25 | 0.32 | 2.92E-02 | 0.93 | 1.9 |
| hsa-miR-19b-1* | 2.96 | 0.45 | 2.09 | 0.30 | 2.52E-02 | 0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-190 | 2.39 | 0.50 | 1.53 | 0.26 | 3.51E-02 | 0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-634 | 2.53 | 0.36 | 1.68 | 0.13 | 8.89E-03 | 0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-126* | 6.22 | 0.37 | 5.45 | 0.16 | 1.68E-02 | 0.77 | 1.7 |
| hsa-miR-1234 | 4.56 | 0.24 | 3.90 | 0.47 | 3.76E-02 | 0.65 | 1.6 |
| hsa-miR-20a* | 4.73 | 0.24 | 4.10 | 0.23 | 1.06E-02 | 0.63 | 1.5 |
| hsa-miR-191* | 4.01 | 0.16 | 3.52 | 0.30 | 2.13E-02 | 0.49 | 1.4 |
| hsa-miR-425* | 3.49 | 0.17 | 3.11 | 0.24 | 3.66E-02 | 0.38 | 1.3 |
| hsa-miR-29a | 13.71 | 0.18 | 14.04 | 0.15 | 3.97E-02 | -0.33 | 1.3 |
| hsa-miR-25 | 9.72 | 0.22 | 10.13 | 0.14 | 2.84E-02 | -0.41 | 1.3 |
| hsa-miR-454 | 6.31 | 0.22 | 6.74 | 0.18 | 3.02E-02 | -0.44 | 1.4 |
| hsa-miR-320c | 9.49 | 0.11 | 10.00 | 0.42 | 3.65E-02 | -0.51 | 1.4 |
| hsa-miR-320d | 10.00 | 0.17 | 10.53 | 0.43 | 4.41E-02 | -0.53 | 1.4 |
| hsa-miR-320a | 8.36 | 0.16 | 8.92 | 0.11 | 1.99E-03 | -0.56 | 1.5 |
| hsa-miR-320b | 9.46 | 0.18 | 10.06 | 0.28 | 9.54E-03 | -0.60 | 1.5 |
| hsa-miR-769-5p | 4.87 | 0.33 | 5.73 | 0.25 | 8.46E-03 | -0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-595 | 0.18 | 0.21 | 1.11 | 0.62 | 1.78E-02 | -0.93 | 1.9 |
| hsa-miR-557 | 4.66 | 0.55 | 5.61 | 0.40 | 4.13E-02 | -0.95 | 1.9 |
| hsa-miR-628-5p | 3.69 | 0.52 | 4.66 | 0.34 | 2.93E-02 | -0.96 | 2.0 |
| hsa-miR-24 | 11.99 | 0.37 | 13.02 | 0.16 | 4.47E-03 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-582-3p | -0.87 | 0.67 | 0.19 | 0.32 | 4.49E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-505 | 4.94 | 0.33 | 6.04 | 0.67 | 1.95E-02 | -1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-212 | 4.82 | 0.49 | 5.93 | 0.76 | 4.29E-02 | -1.11 | 2.2 |

10

20

30

40

| miRNA | FTC | | MTC | | FTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1250 | -0.21 | 0.49 | 0.92 | 0.27 | 1.07E-02 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-99b | 8.31 | 0.61 | 9.49 | 0.13 | 1.89E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-let-7e | 11.56 | 0.69 | 12.78 | 0.21 | 2.70E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-335* | 2.54 | 0.25 | 3.78 | 0.88 | 2.12E-02 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-301a | 6.31 | 0.64 | 7.56 | 0.34 | 2.21E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-505* | 3.79 | 0.17 | 5.07 | 0.90 | 1.72E-02 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-652 | 6.19 | 0.81 | 7.51 | 0.29 | 3.87E-02 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-656 | 0.78 | 0.40 | 2.09 | 0.62 | 1.02E-02 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-181d | 5.41 | 0.66 | 6.86 | 0.09 | 1.06E-02 | -1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-642 | -0.85 | 0.35 | 0.65 | 0.41 | 1.49E-03 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-128 | 6.78 | 0.22 | 8.29 | 0.89 | 8.83E-03 | -1.51 | 2.9 |
| hsa-miR-95 | 7.84 | 0.35 | 9.43 | 0.66 | 3.65E-03 | -1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-337-3p | 1.54 | 0.34 | 3.15 | 0.43 | 9.77E-04 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-27b | 11.31 | 0.86 | 12.95 | 0.25 | 2.08E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-23b* | 2.87 | 0.81 | 4.61 | 0.28 | 1.31E-02 | -1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-24-1* | 4.76 | 0.85 | 6.56 | 0.18 | 1.23E-02 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-216b | -1.86 | 0.39 | 0.04 | 1.44 | 2.70E-02 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-181c* | 3.42 | 0.81 | 5.32 | 0.15 | 8.10E-03 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-23b | 11.51 | 0.97 | 13.42 | 0.15 | 1.68E-02 | -1.91 | 3.7 |
| hsa-miR-654-5p | 2.39 | 0.76 | 4.30 | 0.31 | 6.80E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-299-3p | 1.16 | 0.86 | 3.11 | 0.45 | 1.18E-02 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-1185 | 1.08 | 0.45 | 3.03 | 0.54 | 1.43E-03 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-369-3p | 0.89 | 0.48 | 2.85 | 0.71 | 3.23E-03 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-181c | 6.41 | 0.72 | 8.44 | 0.26 | 3.80E-03 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-7-1* | 4.81 | 0.22 | 6.88 | 0.44 | 1.06E-04 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-326 | 1.53 | 0.24 | 3.61 | 0.14 | 1.09E-05 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-132* | 3.47 | 0.44 | 5.58 | 1.13 | 8.30E-03 | -2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-183* | 2.14 | 1.17 | 4.36 | 0.40 | 2.12E-02 | -2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-668 | -0.97 | 0.46 | 1.30 | 0.42 | 4.31E-04 | -2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-598 | 5.66 | 0.84 | 7.98 | 0.33 | 4.34E-03 | -2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-552 | -0.34 | 0.81 | 2.05 | 1.77 | 3.60E-02 | -2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-335 | 6.55 | 0.74 | 9.06 | 1.56 | 1.92E-02 | -2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-376b | 0.88 | 1.24 | 3.45 | 1.39 | 3.45E-02 | -2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-330-3p | 3.76 | 0.43 | 6.34 | 0.46 | 1.90E-04 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-338-3p | 6.72 | 0.87 | 9.34 | 0.35 | 2.80E-03 | -2.62 | 6.1 |
| hsa-miR-377* | 0.32 | 0.43 | 2.94 | 0.16 | 5.92E-05 | -2.62 | 6.1 |
| hsa-miR-1301 | 0.82 | 0.78 | 3.45 | 0.62 | 2.63E-03 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-663b | 1.24 | 0.71 | 3.88 | 1.00 | 4.56E-03 | -2.64 | 6.2 |
| hsa-miR-486-3p | 0.61 | 0.84 | 3.41 | 0.41 | 1.81E-03 | -2.80 | 7.0 |
| hsa-miR-183 | 7.67 | 1.17 | 10.49 | 0.69 | 9.61E-03 | -2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-299-5p | 2.33 | 1.25 | 5.22 | 0.48 | 9.71E-03 | -2.89 | 7.4 |
| hsa-miR-132 | 6.06 | 0.44 | 8.97 | 1.15 | 1.89E-03 | -2.90 | 7.5 |

10

20

30

40

| miRNA | FTC | | MTC | | FTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-370 | 1.75 | 0.74 | 4.77 | 0.36 | 6.54E-04 | -3.01 | 8.1 |
| hsa-miR-890 | -0.43 | 1.06 | 2.63 | 1.99 | 2.73E-02 | -3.06 | 8.3 |
| hsa-miR-493* | 2.22 | 1.19 | 5.39 | 0.45 | 4.96E-03 | -3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-376a* | 1.45 | 0.46 | 4.63 | 0.44 | 7.49E-05 | -3.18 | 9.1 |
| hsa-miR-10a* | 0.55 | 0.39 | 3.82 | 0.57 | 6.68E-05 | -3.28 | 9.7 |
| hsa-miR-337-5p | 2.00 | 1.50 | 5.33 | 0.33 | 1.03E-02 | -3.33 | 10.1 |
| hsa-miR-200b* | 2.61 | 1.38 | 5.99 | 0.11 | 6.39E-03 | -3.39 | 10.4 |
| hsa-miR-105 | -1.37 | 0.57 | 2.03 | 2.55 | 2.34E-02 | -3.40 | 10.6 |
| hsa-miR-9* | 1.84 | 1.04 | 5.31 | 1.78 | 1.19E-02 | -3.46 | 11.0 |
| hsa-miR-200a* | 2.23 | 1.29 | 5.71 | 0.26 | 4.24E-03 | -3.48 | 11.2 |
| hsa-miR-9 | 1.18 | 0.28 | 4.69 | 1.56 | 2.09E-03 | -3.51 | 11.4 |
| hsa-miR-122 | 0.49 | 0.58 | 4.01 | 3.14 | 4.24E-02 | -3.52 | 11.5 |
| hsa-miR-154* | 1.30 | 1.62 | 4.83 | 0.62 | 1.23E-02 | -3.53 | 11.6 |
| hsa-miR-329 | 0.53 | 0.46 | 4.13 | 0.15 | 1.38E-05 | -3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-411 | 1.20 | 0.91 | 4.80 | 0.24 | 6.04E-04 | -3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-369-5p | 1.55 | 0.73 | 5.27 | 0.72 | 4.19E-04 | -3.71 | 13.1 |
| hsa-miR-431 | 1.24 | 0.24 | 5.00 | 1.06 | 2.06E-04 | -3.75 | 13.5 |
| hsa-miR-136 | 2.84 | 0.99 | 6.61 | 0.51 | 9.79E-04 | -3.77 | 13.6 |
| hsa-miR-543 | 1.52 | 0.78 | 5.30 | 0.05 | 1.92E-04 | -3.78 | 13.7 |
| hsa-miR-889 | -0.01 | 0.31 | 3.79 | 0.54 | 1.30E-05 | -3.80 | 13.9 |
| hsa-miR-200b | 8.28 | 1.82 | 12.17 | 0.08 | 1.15E-02 | -3.89 | 14.8 |
| hsa-miR-654-3p | 2.33 | 1.51 | 6.30 | 0.51 | 5.21E-03 | -3.97 | 15.6 |
| hsa-miR-377 | 3.50 | 1.40 | 7.51 | 0.55 | 3.55E-03 | -4.01 | 16.2 |
| hsa-miR-200a | 7.09 | 2.00 | 11.26 | 0.29 | 1.33E-02 | -4.17 | 18.0 |
| hsa-miR-376a | 4.21 | 1.52 | 8.51 | 0.67 | 4.00E-03 | -4.30 | 19.7 |
| hsa-miR-485-3p | -0.08 | 0.71 | 4.27 | 0.37 | 7.28E-05 | -4.35 | 20.4 |
| hsa-miR-154 | 2.45 | 1.01 | 6.86 | 0.17 | 3.48E-04 | -4.41 | 21.2 |
| hsa-miR-409-5p | 0.50 | 0.73 | 4.92 | 0.15 | 5.49E-05 | -4.42 | 21.4 |
| hsa-miR-429 | 5.86 | 2.18 | 10.32 | 0.28 | 1.44E-02 | -4.45 | 21.9 |
| hsa-miR-758 | 0.53 | 0.92 | 5.04 | 0.13 | 1.82E-04 | -4.50 | 22.7 |
| hsa-miR-495 | 2.43 | 1.15 | 6.93 | 0.28 | 6.54E-04 | -4.50 | 22.7 |
| hsa-miR-136* | 1.87 | 1.17 | 6.41 | 0.51 | 8.12E-04 | -4.54 | 23.2 |
| hsa-miR-485-5p | -0.57 | 0.44 | 4.03 | 0.40 | 6.27E-06 | -4.60 | 24.2 |
| hsa-miR-137 | 0.41 | 0.80 | 5.03 | 3.11 | 1.62E-02 | -4.62 | 24.6 |
| hsa-miR-376c | 4.56 | 1.42 | 9.21 | 0.81 | 2.23E-03 | -4.65 | 25.1 |
| hsa-miR-379 | 1.51 | 1.69 | 6.20 | 0.14 | 3.58E-03 | -4.68 | 25.7 |
| hsa-miR-382 | 1.70 | 0.95 | 6.53 | 0.24 | 1.52E-04 | -4.83 | 28.5 |
| hsa-miR-381 | 2.42 | 1.55 | 7.34 | 0.33 | 1.93E-03 | -4.92 | 30.2 |
| hsa-miR-409-3p | 2.27 | 1.27 | 7.21 | 0.31 | 6.57E-04 | -4.94 | 30.7 |
| hsa-miR-127-3p | 3.94 | 1.28 | 8.88 | 0.37 | 7.24E-04 | -4.95 | 30.9 |
| hsa-miR-10a | 6.67 | 1.02 | 11.69 | 0.52 | 2.40E-04 | -5.02 | 32.4 |
| hsa-miR-487b | 4.72 | 0.62 | 9.75 | 0.19 | 1.08E-05 | -5.03 | 32.7 |

10

20

30

40

| miRNA | FTC | | MTC | | FTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|--------|--------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-7 | 8.81 | 2.62 | 13.88 | 0.95 | 2.00E-02 | -5.06 | 33.4 |
| hsa-miR-592 | 2.37 | 1.05 | 7.50 | 1.19 | 6.87E-04 | -5.13 | 35.1 |
| hsa-miR-487a | -0.49 | 0.56 | 4.79 | 0.32 | 6.17E-06 | -5.27 | 38.7 |
| hsa-miR-539 | 1.16 | 0.38 | 6.53 | 0.34 | 9.86E-07 | -5.37 | 41.4 |
| hsa-miR-432 | 2.12 | 0.63 | 7.61 | 0.36 | 1.04E-05 | -5.48 | 44.7 |
| hsa-miR-433 | -1.53 | 0.62 | 4.13 | 0.61 | 1.55E-05 | -5.66 | 50.5 |
| hsa-miR-410 | 1.83 | 0.71 | 8.20 | 0.14 | 5.78E-06 | -6.36 | 82.3 |
| hsa-miR-323-3p | -0.16 | 0.72 | 6.93 | 0.13 | 3.36E-06 | -7.09 | 135.9 |
| hsa-miR-153 | 0.84 | 1.52 | 8.11 | 1.07 | 3.66E-04 | -7.27 | 154.0 |
| hsa-miR-124 | -0.40 | 1.08 | 7.86 | 3.11 | 1.32E-03 | -8.26 | 305.6 |
| hsa-miR-375 | 1.85 | 2.10 | 13.86 | 0.40 | 7.72E-05 | -12.01 | 4137.9 |

10

【 0 1 9 4 】

実施例 2 4 m i R N A 発現のプロファイリングは甲状腺乳頭癌と甲状腺乳頭癌濾胞亜型を区別する

甲状腺乳頭癌試料と甲状腺乳頭癌濾胞亜型の試料の間では、合計で 4 8 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 2 6) 。 P T C 試料と比較して F V P T C 試料では、これらのうち、 2 8 種類の m i R N A の発現が 2 ~ 5 倍増加していた (L o g 2 差 (F V P T C 対 P T C) 1) (表 2 6) 。

20

【 0 1 9 5 】

(表 2 6) F V P T C 及び P T C 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ R N A 。 A V G 、一群の試料における発現の平均 ; S D 、標準偏差。

| miRNA | FVPTC | | PTC | | FVPTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-659 | 3.28 | 0.92 | 1.42 | 0.91 | 1.92E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-486-5p | 7.79 | 0.98 | 6.05 | 0.90 | 2.74E-02 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-765 | 4.00 | 1.15 | 2.28 | 0.68 | 2.58E-02 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-483-5p | 6.22 | 1.20 | 4.52 | 0.79 | 3.69E-02 | 1.70 | 3.3 |
| hsa-miR-663 | 5.77 | 1.09 | 4.09 | 0.76 | 2.98E-02 | 1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-1182 | 2.24 | 1.06 | 0.68 | 0.68 | 3.09E-02 | 1.56 | 2.9 |
| hsa-miR-451 | 14.40 | 0.88 | 12.86 | 0.80 | 2.94E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-1471 | 3.83 | 0.89 | 2.31 | 0.52 | 1.48E-02 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-583 | 0.88 | 0.95 | -0.56 | 0.48 | 2.10E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-516a-5p | 2.82 | 0.56 | 1.43 | 0.65 | 1.18E-02 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-149* | 1.62 | 1.06 | 0.27 | 0.56 | 4.27E-02 | 1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-566 | 1.14 | 0.67 | -0.20 | 0.64 | 1.76E-02 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-298 | 0.52 | 0.93 | -0.78 | 0.66 | 4.24E-02 | 1.31 | 2.5 |

30

40

| miRNA | FVPTC | | PTC | | FVPTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-483-3p | 1.71 | 0.42 | 0.43 | 0.35 | 1.55E-03 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-125b-1* | 2.05 | 0.58 | 0.81 | 0.78 | 3.34E-02 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-135a* | 4.84 | 0.47 | 3.61 | 0.32 | 2.32E-03 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-1183 | 3.77 | 0.86 | 2.62 | 0.61 | 4.95E-02 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-638 | 8.45 | 0.73 | 7.32 | 0.50 | 2.72E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-572 | 5.22 | 0.76 | 4.08 | 0.45 | 2.70E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-1321 | 1.29 | 0.74 | 0.17 | 0.39 | 2.11E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-150* | 5.00 | 0.77 | 3.89 | 0.62 | 4.80E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-640 | -0.07 | 0.79 | -1.15 | 0.15 | 1.93E-02 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-1909* | -0.17 | 0.40 | -1.25 | 0.45 | 7.16E-03 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.30 | 0.72 | 4.26 | 0.47 | 3.38E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-371-5p | 3.83 | 0.78 | 2.81 | 0.43 | 3.89E-02 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-518c* | 0.52 | 0.72 | -0.49 | 0.55 | 4.92E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-939 | 6.74 | 0.52 | 5.75 | 0.45 | 1.85E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-211 | 1.36 | 0.41 | 0.39 | 0.66 | 3.87E-02 | 0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-1910 | -0.98 | 0.72 | -1.90 | 0.24 | 2.97E-02 | 0.92 | 1.9 |
| hsa-miR-1296 | 0.24 | 0.31 | -0.65 | 0.51 | 1.87E-02 | 0.89 | 1.9 |
| hsa-miR-516b | 0.84 | 0.74 | -0.04 | 0.28 | 4.27E-02 | 0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-1915 | 7.97 | 0.48 | 7.09 | 0.28 | 1.03E-02 | 0.87 | 1.8 |
| hsa-miR-595 | 1.35 | 0.71 | 0.49 | 0.32 | 4.33E-02 | 0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-1306 | 1.68 | 0.13 | 0.92 | 0.46 | 1.60E-02 | 0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-346 | 1.18 | 0.24 | 0.46 | 0.56 | 4.87E-02 | 0.72 | 1.6 |
| hsa-miR-662 | 1.69 | 0.36 | 0.98 | 0.16 | 5.13E-03 | 0.71 | 1.6 |
| hsa-miR-1275 | 7.19 | 0.26 | 6.55 | 0.47 | 4.50E-02 | 0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-658 | -0.02 | 0.28 | -0.65 | 0.32 | 1.61E-02 | 0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-488* | -0.09 | 0.51 | -0.71 | 0.25 | 4.71E-02 | 0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-513b | 3.72 | 0.26 | 3.14 | 0.24 | 1.08E-02 | 0.58 | 1.5 |
| hsa-miR-940 | 6.58 | 0.36 | 6.07 | 0.15 | 2.20E-02 | 0.51 | 1.4 |
| hsa-miR-20a | 10.68 | 0.25 | 11.03 | 0.12 | 2.62E-02 | -0.35 | 1.3 |
| hsa-miR-502-5p | 3.33 | 0.25 | 3.74 | 0.16 | 2.07E-02 | -0.41 | 1.3 |
| hsa-miR-625 | 5.66 | 0.26 | 6.17 | 0.25 | 2.24E-02 | -0.50 | 1.4 |
| hsa-miR-15b* | 1.13 | 0.41 | 1.71 | 0.29 | 4.44E-02 | -0.58 | 1.5 |
| hsa-miR-10a* | 0.79 | 0.52 | 1.51 | 0.31 | 3.30E-02 | -0.73 | 1.7 |
| hsa-miR-1305 | 7.43 | 0.36 | 8.28 | 0.53 | 3.03E-02 | -0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-21 | 14.94 | 0.64 | 15.85 | 0.45 | 4.13E-02 | -0.90 | 1.9 |

【 0 1 9 6 】

実施例 2 5 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺乳頭癌と退形成性甲状腺癌を区別する

甲状腺乳頭癌試料と退形成性甲状腺癌試料の間では、合計で 154 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 27)。ATC 試料と比較して PTC 試料では、これらのうち、89 種類の発現が少なくとも 2 倍増加していた (Log2 差 (PTC 対 ATC) > 1)。これらのうち、8 種類の miRNA (hsa-miR-141、-429、-200c、-20、-200a、-135b、-551b、及び -135a) の発現が FTC 試料では 100 ~ 500 倍増加し、8 種類の miRNA (hsa-miR-146b-3p、-141*、-375、-146b-5p、-200b*、-200a*、-138、-及び -31) の発現が PTC 試料では 20 ~ 60 倍の間で増加し、73 種類の miRNA の発現が ATC 試料よりも PTC 試料で 2 ~ 20 倍増加してい

10

20

30

40

50

た。加えて、42種類のmiRNAの発現が、ATC試料と比較してPTC試料では低かった。これらのうち、2種類のmiRNA(hsa-miR-582-3p及び-9*)の発現がPTC試料では30分の1～50分の1に低下し、8種類のmiRNA(hsa-miR-582-5p、-873、-124、-9、-34c-5p、-204、-34c-3p、及び-34b)の発現がPTC試料では10分の1～30分の1に低下し、32種類のmiRNAの発現がATC試料よりもPTC試料では2分の1～10分の1に低下していた。検出された全プローブについての教師なしクラスタリング並びに主成分解析(PCA)(図1)からは、正常な甲状腺(Norm)と過形成結節(Nod)との間の分離及び、異なる細胞由来の腫瘍に関連する(C細胞対濾胞細胞)、甲状腺髄様癌(MED)試料と濾胞細胞由来の全新生物(FA、FTC、PTC、及びfvPTC)との間分離が明らかになった。異なる試料群間のペアワイズ比較により、以下の実施例で議論するような、発現に違いのあるmiRNAを同定することができた。

【0197】

(表27) PTC及びATC試料間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | ATC | PTC | | ATC 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-582-3p | 3.97 | -1.38 | 0.37 | 1.91E-04 | 5.35 | 40.9 |
| hsa-miR-9* | 7.14 | 2.08 | 1.06 | 1.22E-02 | 5.07 | 33.5 |
| hsa-miR-582-5p | 8.42 | 3.66 | 0.51 | 1.02E-03 | 4.76 | 27.1 |
| hsa-miR-873 | 5.52 | 0.81 | 0.78 | 5.26E-03 | 4.71 | 26.2 |
| hsa-miR-124 | 4.16 | -0.38 | 0.31 | 1.89E-04 | 4.53 | 23.2 |
| hsa-miR-9 | 5.05 | 0.99 | 0.68 | 5.37E-03 | 4.06 | 16.7 |
| hsa-miR-34c-5p | 7.37 | 3.41 | 0.79 | 1.05E-02 | 3.96 | 15.5 |
| hsa-miR-204 | 8.74 | 5.26 | 0.80 | 1.64E-02 | 3.49 | 11.2 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.95 | -1.42 | 0.20 | 1.04E-04 | 3.38 | 10.4 |
| hsa-miR-34b | 4.65 | 1.29 | 0.56 | 5.27E-03 | 3.36 | 10.2 |
| hsa-miR-10a | 10.38 | 7.36 | 0.58 | 9.14E-03 | 3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-210 | 8.74 | 5.79 | 0.37 | 1.97E-03 | 2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-592 | 4.74 | 2.04 | 0.61 | 1.57E-02 | 2.70 | 6.5 |

| miRNA | ATC | PTC | | ATC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-605 | 3.82 | 1.15 | 0.60 | 1.58E-02 | 2.67 | 6.4 |
| hsa-miR-363 | 7.31 | 4.69 | 0.85 | 4.85E-02 | 2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-663 | 6.54 | 4.09 | 0.76 | 4.26E-02 | 2.45 | 5.5 |
| hsa-miR-153 | 3.92 | 1.59 | 0.51 | 1.42E-02 | 2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-298 | 1.49 | -0.78 | 0.66 | 3.47E-02 | 2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-483-3p | 2.61 | 0.43 | 0.35 | 4.52E-03 | 2.19 | 4.5 |
| hsa-miR-769-3p | 3.15 | 1.08 | 0.49 | 1.76E-02 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-876-3p | 2.38 | 0.41 | 0.55 | 3.00E-02 | 1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-1274a | 9.62 | 7.71 | 0.50 | 2.49E-02 | 1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-371-5p | 4.62 | 2.81 | 0.43 | 1.84E-02 | 1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-583 | 1.23 | -0.56 | 0.48 | 2.73E-02 | 1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-936 | 2.05 | 0.34 | 0.48 | 3.12E-02 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-501-3p | 4.53 | 2.83 | 0.27 | 4.34E-03 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-517a | 1.20 | -0.45 | 0.52 | 4.45E-02 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-720 | 14.50 | 12.95 | 0.34 | 1.42E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-939 | 7.27 | 5.75 | 0.45 | 3.64E-02 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.76 | 8.28 | 0.48 | 4.84E-02 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-769-5p | 6.42 | 5.00 | 0.21 | 3.69E-03 | 1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-500* | 5.90 | 4.53 | 0.27 | 9.30E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-502-3p | 6.19 | 4.88 | 0.23 | 6.23E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-1274b | 12.63 | 11.33 | 0.39 | 3.71E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-130b | 7.77 | 6.55 | 0.21 | 6.44E-03 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-330-3p | 5.15 | 4.02 | 0.28 | 2.01E-02 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-532-5p | 7.58 | 6.51 | 0.17 | 5.08E-03 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-656 | 1.64 | 0.58 | 0.26 | 2.08E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-135a* | 4.66 | 3.61 | 0.32 | 3.89E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-660 | 8.23 | 7.17 | 0.27 | 2.49E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-377* | 0.92 | -0.13 | 0.26 | 2.05E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-362-5p | 6.59 | 5.62 | 0.05 | 4.62E-05 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-10a* | 2.44 | 1.51 | 0.31 | 4.97E-02 | 0.93 | 1.9 |
| hsa-miR-940 | 7.00 | 6.07 | 0.15 | 4.43E-03 | 0.93 | 1.9 |
| hsa-miR-1237 | 3.83 | 2.93 | 0.28 | 4.47E-02 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-556-3p | 1.55 | 0.67 | 0.22 | 2.16E-02 | 0.89 | 1.8 |
| hsa-miR-636 | 2.84 | 1.98 | 0.12 | 2.59E-03 | 0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-1228 | 5.64 | 4.79 | 0.23 | 2.98E-02 | 0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-550 | 2.88 | 2.03 | 0.27 | 4.55E-02 | 0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-129* | 2.78 | 1.95 | 0.21 | 2.35E-02 | 0.83 | 1.8 |
| hsa-miR-502-5p | 4.57 | 3.74 | 0.16 | 8.43E-03 | 0.83 | 1.8 |
| hsa-miR-885-5p | 0.68 | -0.10 | 0.21 | 2.91E-02 | 0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-1539 | 2.79 | 2.07 | 0.08 | 1.04E-03 | 0.72 | 1.6 |
| hsa-miR-301b | 2.28 | 1.59 | 0.20 | 3.28E-02 | 0.69 | 1.6 |
| hsa-miR-22 | 12.78 | 12.12 | 0.11 | 4.98E-03 | -0.66 | 1.6 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | PTC | | ATC 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-335* | 2.61 | 1.99 | 0.18 | 3.64E-02 | 0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-140-5p | 9.04 | 8.48 | 0.15 | 2.69E-02 | 0.56 | 1.5 |
| hsa-miR-25 | 9.41 | 9.92 | 0.16 | 4.50E-02 | -0.51 | 1.4 |
| hsa-miR-1271 | 3.33 | 3.98 | 0.16 | 2.14E-02 | -0.64 | 1.6 |
| hsa-miR-455-3p | 5.69 | 6.39 | 0.19 | 2.73E-02 | -0.70 | 1.6 |
| hsa-miR-624* | 1.27 | 1.98 | 0.17 | 1.85E-02 | -0.71 | 1.6 |
| hsa-miR-192 | 6.79 | 7.63 | 0.27 | 4.62E-02 | -0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-423-3p | 2.56 | 3.45 | 0.22 | 2.03E-02 | -0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-361-3p | 6.33 | 7.27 | 0.20 | 1.29E-02 | -0.94 | 1.9 |
| hsa-miR-16 | 12.57 | 13.53 | 0.18 | 7.74E-03 | -0.95 | 1.9 |
| hsa-miR-30e | 8.44 | 9.46 | 0.25 | 2.11E-02 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-93 | 7.61 | 8.67 | 0.23 | 1.36E-02 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-17 | 8.41 | 9.48 | 0.14 | 2.19E-03 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-194 | 5.17 | 6.25 | 0.34 | 4.43E-02 | -1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-95 | 6.41 | 7.54 | 0.31 | 2.98E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-151-3p | 6.52 | 7.67 | 0.26 | 1.57E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-93* | -0.59 | 0.58 | 0.36 | 4.34E-02 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-181a* | 3.19 | 4.36 | 0.24 | 1.17E-02 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-let-7g | 11.83 | 13.03 | 0.30 | 2.29E-02 | -1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-1270 | 0.05 | 1.27 | 0.39 | 4.66E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-192* | 0.63 | 1.86 | 0.29 | 1.72E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-423-5p | 5.61 | 6.84 | 0.25 | 1.03E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-29c | 11.87 | 13.10 | 0.40 | 4.63E-02 | -1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-30d | 8.94 | 10.20 | 0.41 | 4.79E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-181c | 6.32 | 7.59 | 0.35 | 2.91E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-34a* | 3.79 | 5.07 | 0.21 | 5.13E-03 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-206 | -1.36 | -0.07 | 0.40 | 4.24E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-34a | 11.30 | 12.59 | 0.24 | 7.79E-03 | -1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-20a | 9.71 | 11.03 | 0.12 | 6.10E-04 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-374b | 7.05 | 8.38 | 0.22 | 5.18E-03 | -1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-19b | 9.89 | 11.28 | 0.31 | 1.54E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-26b | 10.52 | 11.96 | 0.28 | 9.48E-03 | -1.44 | 2.7 |
| hsa-miR-455-5p | 2.32 | 3.78 | 0.44 | 3.86E-02 | -1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-874 | 4.78 | 6.26 | 0.25 | 5.97E-03 | -1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-181d | 5.25 | 6.74 | 0.28 | 7.95E-03 | -1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-19b-1* | 1.32 | 2.85 | 0.25 | 4.93E-03 | -1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-374a | 7.52 | 9.09 | 0.41 | 2.50E-02 | -1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-92a | 7.77 | 9.35 | 0.16 | 8.31E-04 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-499-5p | 2.14 | 3.72 | 0.45 | 3.38E-02 | -1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-1301 | -0.92 | 0.69 | 0.39 | 1.97E-02 | -1.61 | 3.1 |
| hsa-miR-151-5p | 9.21 | 10.90 | 0.35 | 1.16E-02 | -1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-665 | 1.87 | 3.57 | 0.41 | 1.89E-02 | -1.70 | 3.3 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | PTC | | ATC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-----------|-------|------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-let-7c | 10.68 | 12.41 | 0.38 | 1.48E-02 | -1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-744* | -1.03 | 0.75 | 0.36 | 1.07E-02 | -1.78 | 3.4 |
| hsa-miR-30d* | 1.12 | 2.93 | 0.50 | 3.00E-02 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-17* | 3.60 | 5.43 | 0.32 | 6.44E-03 | -1.83 | 3.6 |
| hsa-miR-26a | 10.36 | 12.20 | 0.35 | 8.50E-03 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-346 | -1.38 | 0.46 | 0.56 | 3.93E-02 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-126 | 10.01 | 11.92 | 0.43 | 1.49E-02 | -1.92 | 3.8 |
| hsa-miR-100 | 9.15 | 11.12 | 0.21 | 1.03E-03 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-143* | 1.36 | 3.34 | 0.37 | 8.09E-03 | -1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-744 | 2.84 | 4.82 | 0.38 | 9.21E-03 | -1.98 | 4.0 |
| hsa-miR-143 | 5.31 | 7.32 | 0.28 | 2.73E-03 | -2.02 | 4.0 |
| hsa-miR-30b | 9.75 | 11.85 | 0.45 | 1.29E-02 | -2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-20a* | 2.51 | 4.63 | 0.57 | 2.81E-02 | -2.12 | 4.3 |
| hsa-miR-126* | 3.44 | 5.58 | 0.62 | 3.42E-02 | -2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-145* | 2.37 | 4.58 | 0.41 | 7.75E-03 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-181a | 8.77 | 11.28 | 0.33 | 2.31E-03 | -2.51 | 5.7 |
| hsa-miR-222* | -2.06 | 0.46 | 0.73 | 3.39E-02 | -2.52 | 5.7 |
| hsa-let-7i | 11.99 | 14.53 | 0.18 | 1.92E-04 | -2.54 | 5.8 |
| hsa-miR-145 | 6.78 | 9.37 | 0.28 | 1.07E-03 | -2.59 | 6.0 |
| hsa-miR-181b | 6.96 | 9.59 | 0.52 | 1.00E-02 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-125b-2* | 2.65 | 5.32 | 0.29 | 1.18E-03 | -2.66 | 6.3 |
| hsa-miR-139-5p | 2.79 | 5.51 | 0.53 | 9.33E-03 | -2.72 | 6.6 |
| hsa-miR-491-5p | -1.33 | 1.51 | 0.34 | 1.54E-03 | -2.84 | 7.2 |
| hsa-miR-200c* | -0.83 | 2.06 | 0.34 | 1.48E-03 | -2.89 | 7.4 |
| hsa-miR-218 | 5.04 | 7.94 | 0.71 | 2.00E-02 | -2.90 | 7.4 |
| hsa-miR-542-5p | 3.91 | 6.80 | 0.87 | 3.86E-02 | -2.90 | 7.4 |
| hsa-miR-424 | 7.56 | 10.51 | 0.68 | 1.65E-02 | -2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-452 | 1.57 | 4.54 | 0.40 | 2.51E-03 | -2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-542-3p | 3.33 | 6.39 | 0.81 | 2.57E-02 | -3.06 | 8.4 |
| hsa-miR-99a | 8.00 | 11.21 | 0.37 | 1.38E-03 | -3.21 | 9.3 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.00 | 6.23 | 0.66 | 1.09E-02 | -3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-224 | 2.46 | 5.75 | 0.50 | 3.98E-03 | -3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-99a* | -1.76 | 1.53 | 0.53 | 4.70E-03 | -3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-450a | 1.98 | 5.54 | 0.74 | 1.16E-02 | -3.56 | 11.8 |
| hsa-miR-31* | 4.96 | 8.58 | 0.56 | 4.14E-03 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-512-3p | 0.39 | 4.04 | 0.37 | 8.13E-04 | -3.65 | 12.6 |
| hsa-let-7i* | 0.07 | 3.76 | 0.40 | 1.10E-03 | -3.69 | 12.9 |
| hsa-miR-221 | 6.87 | 10.60 | 0.73 | 9.46E-03 | -3.73 | 13.3 |
| hsa-miR-221* | 4.78 | 8.71 | 0.86 | 1.41E-02 | -3.94 | 15.3 |
| hsa-miR-125b | 10.44 | 14.38 | 0.32 | 3.64E-04 | -3.94 | 15.4 |
| hsa-miR-222 | 6.04 | 10.25 | 0.58 | 2.76E-03 | -4.21 | 18.5 |
| hsa-miR-31 | 5.65 | 10.14 | 0.64 | 3.07E-03 | -4.50 | 22.6 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | PTC | | ATC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-138 | 0.09 | 4.62 | 1.08 | 1.86E-02 | -4.52 | 23.0 |
| hsa-miR-200a* | 0.46 | 5.30 | 0.62 | 2.10E-03 | -4.84 | 28.6 |
| hsa-miR-200b* | 0.48 | 5.62 | 0.59 | 1.34E-03 | -5.13 | 35.1 |
| hsa-miR-146b-5p | 9.04 | 14.41 | 0.92 | 6.08E-03 | -5.37 | 41.3 |
| hsa-miR-375 | 1.27 | 6.74 | 1.20 | 1.41E-02 | -5.47 | 44.4 |
| hsa-miR-141* | -1.68 | 4.09 | 0.36 | 1.31E-04 | -5.77 | 54.4 |
| hsa-miR-146b-3p | -2.10 | 3.73 | 1.12 | 8.99E-03 | -5.83 | 56.9 |
| hsa-miR-135a | 1.19 | 8.54 | 0.82 | 1.23E-03 | -7.35 | 162.8 |
| hsa-miR-551b | 2.61 | 9.98 | 0.58 | 3.21E-04 | -7.37 | 164.9 |
| hsa-miR-135b | 2.20 | 10.66 | 0.71 | 4.00E-04 | -8.46 | 352.2 |
| hsa-miR-200a | 1.45 | 10.22 | 0.52 | 1.05E-04 | -8.77 | 436.0 |
| hsa-miR-200b | 2.93 | 11.78 | 0.50 | 8.68E-05 | -8.85 | 460.1 |
| hsa-miR-200c | 3.00 | 11.91 | 0.17 | 1.27E-06 | -8.91 | 480.0 |
| hsa-miR-429 | -0.05 | 8.97 | 0.55 | 1.14E-04 | -9.02 | 520.5 |
| hsa-miR-141 | 2.51 | 11.71 | 0.34 | 1.53E-05 | -9.19 | 585.7 |

10

【 0 1 9 8 】

実施例 26 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺乳頭癌及び甲状腺髄様癌を区別する

20

甲状腺乳頭癌試料と甲状腺髄様癌試料の間では、合計で 188 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 28)。MTC 試料と比較して PTC 試料では、これらのうち、29 種類の miRNA の発現レベルが少なくとも 2 倍増加していた (Log2 差 (MTC 対 PTC) > 1)。これらのうち、hsa-miR-146b-5p の発現レベルは MTC 試料と比較して PTC 試料では 100 倍を超えて高く、4 種類の miRNA (hsa-miR-551b、-31、-31*、及び -146b-3p) の発現が PTC 試料では 25 ~ 100 倍増加し、24 種類の miRNA の発現が MTC 試料と比較して PTC 試料では 2 ~ 10 倍増加していた。加えて、124 種類の miRNA の発現が、MTC 試料と比較して PTC 試料では低下していた。これらのうち、hsa-miR-124、-375、及び -323-3p の発現が PTC では 100 分の 1 ~ 300 分の 1 に低下し、5 種類の miRNA (hsa-miR-7、-153、-410、-129-3p、及び -129-5p) の発現が PTC では 50 分の 1 ~ 100 分の 1 に低下し、19 種類の miRNA の発現が PTC では 20 分の 1 ~ 50 分の 1 に低下し、97 種類の miRNA の発現が、MTC 試料と比較して PTC 試料では 2 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下していた。

30

【 0 1 9 9 】

(表 28) PTC 及び MTC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | MTC | | PTC | | MTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-124 | 7.86 | 3.11 | -0.38 | 0.31 | 8.00E-04 | 8.24 | 301.9 |
| hsa-miR-375 | 13.86 | 0.40 | 6.74 | 1.20 | 6.89E-05 | 7.13 | 139.7 |
| hsa-miR-323-3p | 6.93 | 0.13 | 0.03 | 0.72 | 3.76E-06 | 6.90 | 119.2 |
| hsa-miR-7 | 13.88 | 0.95 | 7.30 | 1.72 | 9.88E-04 | 6.58 | 95.7 |
| hsa-miR-153 | 8.11 | 1.07 | 1.59 | 0.51 | 2.04E-05 | 6.52 | 91.5 |
| hsa-miR-410 | 8.20 | 0.14 | 1.86 | 1.02 | 4.71E-05 | 6.34 | 80.9 |
| hsa-miR-129-3p | 9.17 | 5.52 | 3.31 | 0.56 | 4.70E-02 | 5.86 | 58.3 |
| hsa-miR-129-5p | 5.85 | 5.05 | 0.15 | 0.60 | 3.84E-02 | 5.71 | 52.2 |
| hsa-miR-432 | 7.61 | 0.36 | 2.03 | 0.77 | 2.59E-05 | 5.57 | 47.6 |
| hsa-miR-487a | 4.79 | 0.32 | -0.76 | 1.16 | 2.23E-04 | 5.55 | 46.9 |
| hsa-miR-592 | 7.50 | 1.19 | 2.04 | 0.61 | 1.19E-04 | 5.45 | 43.9 |
| hsa-miR-433 | 4.13 | 0.61 | -1.22 | 0.52 | 1.14E-05 | 5.35 | 40.8 |
| hsa-miR-539 | 6.53 | 0.34 | 1.30 | 0.37 | 1.10E-06 | 5.22 | 37.4 |
| hsa-miR-487b | 9.75 | 0.19 | 4.61 | 0.74 | 2.57E-05 | 5.14 | 35.2 |
| hsa-miR-382 | 6.53 | 0.24 | 1.48 | 1.24 | 5.11E-04 | 5.05 | 33.0 |
| hsa-miR-127-3p | 8.88 | 0.37 | 4.10 | 1.39 | 1.29E-03 | 4.79 | 27.6 |
| hsa-miR-136* | 6.41 | 0.51 | 1.67 | 1.19 | 7.01E-04 | 4.74 | 26.7 |
| hsa-miR-381 | 7.34 | 0.33 | 2.75 | 1.08 | 4.31E-04 | 4.59 | 24.0 |
| hsa-miR-409-3p | 7.21 | 0.31 | 2.64 | 1.15 | 6.04E-04 | 4.57 | 23.8 |
| hsa-miR-154 | 6.86 | 0.17 | 2.35 | 1.36 | 1.47E-03 | 4.51 | 22.8 |
| hsa-miR-485-3p | 4.27 | 0.37 | -0.23 | 0.51 | 1.21E-05 | 4.50 | 22.6 |
| hsa-miR-485-5p | 4.03 | 0.40 | -0.47 | 0.52 | 1.37E-05 | 4.50 | 22.6 |
| hsa-miR-409-5p | 4.92 | 0.15 | 0.43 | 0.61 | 1.81E-05 | 4.49 | 22.5 |
| hsa-miR-495 | 6.93 | 0.28 | 2.48 | 1.01 | 3.57E-04 | 4.45 | 21.9 |
| hsa-miR-758 | 5.04 | 0.13 | 0.65 | 0.61 | 2.06E-05 | 4.39 | 20.9 |
| hsa-miR-183* | 4.36 | 0.40 | -0.03 | 1.02 | 4.36E-04 | 4.39 | 20.9 |
| hsa-miR-10a | 11.69 | 0.52 | 7.36 | 0.58 | 4.37E-05 | 4.33 | 20.1 |
| hsa-miR-376c | 9.21 | 0.81 | 4.93 | 1.14 | 1.36E-03 | 4.28 | 19.5 |
| hsa-miR-379 | 6.20 | 0.14 | 1.93 | 1.19 | 9.64E-04 | 4.27 | 19.2 |
| hsa-miR-376a | 8.51 | 0.67 | 4.25 | 1.32 | 2.23E-03 | 4.26 | 19.1 |
| hsa-miR-183 | 10.49 | 0.69 | 6.34 | 0.19 | 1.14E-05 | 4.16 | 17.8 |
| hsa-miR-329 | 4.13 | 0.15 | 0.08 | 0.64 | 4.42E-05 | 4.05 | 16.5 |
| hsa-miR-377 | 7.51 | 0.55 | 3.49 | 1.41 | 3.61E-03 | 4.03 | 16.3 |
| hsa-miR-543 | 5.30 | 0.05 | 1.29 | 0.60 | 3.10E-05 | 4.00 | 16.0 |
| hsa-miR-431 | 5.00 | 1.06 | 1.01 | 0.65 | 5.24E-04 | 3.98 | 15.8 |
| hsa-miR-136 | 6.61 | 0.51 | 2.65 | 0.74 | 1.95E-04 | 3.95 | 15.5 |
| hsa-miR-411 | 4.80 | 0.24 | 0.89 | 0.65 | 6.69E-05 | 3.91 | 15.1 |
| hsa-miR-369-5p | 5.27 | 0.72 | 1.47 | 0.77 | 4.50E-04 | 3.80 | 13.9 |
| hsa-miR-889 | 3.79 | 0.54 | 0.08 | 0.40 | 2.99E-05 | 3.71 | 13.1 |
| hsa-miR-9 | 4.69 | 1.56 | 0.99 | 0.68 | 3.04E-03 | 3.70 | 13.0 |
| hsa-miR-370 | 4.77 | 0.36 | 1.11 | 0.79 | 3.17E-04 | 3.65 | 12.6 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | PTC | | MTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-654-3p | 6.30 | 0.51 | 2.68 | 1.10 | 1.92E-03 | 3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-376a* | 4.63 | 0.44 | 1.13 | 0.40 | 2.52E-05 | 3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-890 | 2.63 | 1.99 | -0.83 | 0.68 | 1.00E-02 | 3.46 | 11.0 |
| hsa-miR-182 | 5.90 | 0.30 | 2.59 | 1.06 | 2.12E-03 | 3.31 | 9.9 |
| hsa-miR-486-3p | 3.41 | 0.41 | 0.10 | 1.00 | 1.77E-03 | 3.31 | 9.9 |
| hsa-miR-335 | 9.06 | 1.56 | 5.76 | 0.92 | 8.37E-03 | 3.31 | 9.9 |
| hsa-miR-122 | 4.01 | 3.14 | 0.75 | 0.22 | 4.99E-02 | 3.26 | 9.6 |
| hsa-miR-9* | 5.31 | 1.78 | 2.08 | 1.06 | 1.68E-02 | 3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-154* | 4.83 | 0.62 | 1.61 | 0.96 | 2.20E-03 | 3.21 | 9.3 |
| hsa-miR-493* | 5.39 | 0.45 | 2.22 | 0.95 | 1.79E-03 | 3.17 | 9.0 |
| hsa-miR-337-5p | 5.33 | 0.33 | 2.17 | 1.25 | 5.85E-03 | 3.16 | 9.0 |
| hsa-miR-105 | 2.03 | 2.55 | -1.09 | 0.54 | 3.15E-02 | 3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-377* | 2.94 | 0.16 | -0.13 | 0.26 | 1.71E-06 | 3.07 | 8.4 |
| hsa-miR-299-5p | 5.22 | 0.48 | 2.45 | 0.92 | 3.20E-03 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-1301 | 3.45 | 0.62 | 0.69 | 0.39 | 2.19E-04 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-96 | 11.01 | 0.48 | 8.25 | 0.45 | 1.82E-04 | 2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-668 | 1.30 | 0.42 | -1.42 | 0.77 | 1.48E-03 | 2.73 | 6.6 |
| hsa-miR-936 | 3.06 | 1.62 | 0.34 | 0.48 | 1.04E-02 | 2.71 | 6.6 |
| hsa-miR-490-3p | 1.48 | 1.56 | -1.13 | 0.67 | 1.45E-02 | 2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-216a | 1.88 | 0.79 | -0.69 | 1.07 | 1.16E-02 | 2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-582-5p | 6.13 | 0.18 | 3.66 | 0.51 | 2.17E-04 | 2.47 | 5.5 |
| hsa-miR-182* | 2.00 | 0.20 | -0.41 | 0.86 | 3.64E-03 | 2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-132 | 8.97 | 1.15 | 6.57 | 0.65 | 8.37E-03 | 2.39 | 5.3 |
| hsa-miR-1180 | 3.10 | 1.01 | 0.78 | 0.98 | 1.84E-02 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-330-3p | 6.34 | 0.46 | 4.02 | 0.28 | 9.61E-05 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-654-5p | 4.30 | 0.31 | 1.98 | 0.52 | 4.65E-04 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-miR-10a* | 3.82 | 0.57 | 1.51 | 0.31 | 2.61E-04 | 2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-338-3p | 9.34 | 0.35 | 7.04 | 0.63 | 1.26E-03 | 2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-652 | 7.51 | 0.29 | 5.22 | 0.29 | 3.71E-05 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-598 | 7.98 | 0.33 | 5.76 | 0.74 | 3.02E-03 | 2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-376b | 3.45 | 1.39 | 1.23 | 0.61 | 1.84E-02 | 2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-765 | 4.47 | 1.66 | 2.28 | 0.68 | 3.50E-02 | 2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-132* | 5.58 | 1.13 | 3.43 | 0.97 | 2.87E-02 | 2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-552 | 2.05 | 1.77 | -0.04 | 0.24 | 3.30E-02 | 2.10 | 4.3 |
| hsa-miR-299-3p | 3.11 | 0.45 | 1.01 | 0.50 | 1.06E-03 | 2.09 | 4.3 |
| hsa-miR-659 | 3.47 | 1.46 | 1.42 | 0.91 | 4.66E-02 | 2.05 | 4.1 |
| hsa-miR-7-1* | 6.88 | 0.44 | 4.87 | 0.48 | 1.10E-03 | 2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-1308 | 9.41 | 1.22 | 7.42 | 0.76 | 2.70E-02 | 1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-1185 | 3.03 | 0.54 | 1.06 | 0.64 | 4.44E-03 | 1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-326 | 3.61 | 0.14 | 1.66 | 0.29 | 4.02E-05 | 1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-369-3p | 2.85 | 0.71 | 0.91 | 0.39 | 2.24E-03 | 1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-95 | 9.43 | 0.66 | 7.54 | 0.31 | 1.27E-03 | 1.89 | 3.7 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | PTC | | MTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-148b | 9.64 | 0.55 | 7.77 | 0.67 | 6.84E-03 | 1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-1182 | 2.54 | 1.51 | 0.68 | 0.68 | 4.85E-02 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-583 | 1.28 | 1.13 | -0.56 | 0.48 | 1.60E-02 | 1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-648 | 1.76 | 1.29 | -0.03 | 0.72 | 4.16E-02 | 1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-335* | 3.78 | 0.88 | 1.99 | 0.18 | 3.57E-03 | 1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-337-3p | 3.15 | 0.43 | 1.41 | 0.59 | 4.44E-03 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-29b-2* | 2.70 | 0.90 | 0.99 | 0.44 | 1.01E-02 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-526b | 2.01 | 0.89 | 0.32 | 0.75 | 2.70E-02 | 1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-557 | 5.61 | 0.40 | 3.95 | 0.56 | 4.33E-03 | 1.66 | 3.2 |
| hsa-miR-128 | 8.29 | 0.89 | 6.69 | 0.27 | 7.67E-03 | 1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-301a | 7.56 | 0.34 | 5.96 | 0.52 | 3.25E-03 | 1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-582-3p | 0.19 | 0.32 | -1.38 | 0.37 | 8.97E-04 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-301b | 3.14 | 0.72 | 1.59 | 0.20 | 3.01E-03 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-1291 | 1.29 | 1.30 | -0.24 | 0.49 | 4.92E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-656 | 2.09 | 0.62 | 0.58 | 0.26 | 2.59E-03 | 1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-1224-5p | 5.65 | 1.15 | 4.26 | 0.47 | 4.66E-02 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-1321 | 1.56 | 1.15 | 0.17 | 0.39 | 4.17E-02 | 1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-431* | 2.93 | 0.05 | 1.56 | 0.84 | 3.39E-02 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-642 | 0.65 | 0.41 | -0.71 | 0.63 | 1.64E-02 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-429 | 10.32 | 0.28 | 8.97 | 0.55 | 8.14E-03 | 1.35 | 2.5 |
| hsa-miR-29c* | 8.32 | 0.89 | 7.00 | 0.39 | 2.47E-02 | 1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-371-5p | 4.11 | 0.92 | 2.81 | 0.43 | 3.12E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-1268 | 7.86 | 0.70 | 6.57 | 0.52 | 2.35E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-518c* | 0.79 | 0.80 | -0.49 | 0.55 | 3.48E-02 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-1250 | 0.92 | 0.27 | -0.34 | 0.68 | 2.34E-02 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-324-5p | 9.24 | 0.04 | 7.98 | 0.41 | 2.22E-03 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-640 | 0.08 | 0.59 | -1.15 | 0.15 | 3.43E-03 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-885-5p | 1.10 | 1.01 | -0.10 | 0.21 | 3.60E-02 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-505 | 6.04 | 0.67 | 4.84 | 0.28 | 1.10E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-769-3p | 2.27 | 0.15 | 1.08 | 0.49 | 6.98E-03 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-1285 | 2.87 | 0.34 | 1.71 | 0.43 | 7.47E-03 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-1275 | 7.69 | 0.34 | 6.55 | 0.47 | 1.13E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-584 | 3.13 | 0.35 | 2.03 | 0.45 | 1.15E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-23b | 13.42 | 0.15 | 12.34 | 0.52 | 1.42E-02 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-505* | 5.07 | 0.90 | 4.00 | 0.23 | 3.85E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-200a | 11.26 | 0.29 | 10.22 | 0.52 | 2.03E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-421 | 3.49 | 0.48 | 2.47 | 0.49 | 2.75E-02 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-501-3p | 3.85 | 0.36 | 2.83 | 0.27 | 3.66E-03 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-340* | 5.17 | 0.53 | 4.16 | 0.42 | 2.39E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-1303 | 0.31 | 0.54 | -0.67 | 0.28 | 1.37E-02 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-93* | 1.54 | 0.46 | 0.58 | 0.36 | 1.61E-02 | 0.96 | 2.0 |
| hsa-let-7e* | 3.07 | 0.28 | 2.15 | 0.31 | 6.14E-03 | 0.92 | 1.9 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | PTC | | MTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-130b | 7.45 | 0.55 | 6.55 | 0.21 | 1.47E-02 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-145* | 5.48 | 0.47 | 4.58 | 0.41 | 2.80E-02 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-24-1* | 6.56 | 0.18 | 5.68 | 0.52 | 3.36E-02 | 0.88 | 1.8 |
| hsa-miR-145 | 10.23 | 0.51 | 9.37 | 0.28 | 1.99E-02 | 0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-484 | 5.42 | 0.61 | 4.57 | 0.29 | 3.43E-02 | 0.85 | 1.8 |
| hsa-miR-181c | 8.44 | 0.26 | 7.59 | 0.35 | 1.12E-02 | 0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-628-5p | 4.66 | 0.34 | 3.84 | 0.40 | 2.63E-02 | 0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-143 | 8.13 | 0.51 | 7.32 | 0.28 | 2.44E-02 | 0.81 | 1.8 |
| hsa-miR-664* | 5.63 | 0.23 | 4.83 | 0.37 | 1.62E-02 | 0.80 | 1.7 |
| hsa-miR-886-5p | -0.90 | 0.48 | -1.68 | 0.30 | 2.88E-02 | 0.78 | 1.7 |
| hsa-miR-660 | 7.94 | 0.55 | 7.17 | 0.27 | 3.66E-02 | 0.76 | 1.7 |
| hsa-miR-769-5p | 5.73 | 0.25 | 5.00 | 0.21 | 4.68E-03 | 0.72 | 1.7 |
| hsa-miR-181c* | 5.32 | 0.15 | 4.63 | 0.41 | 3.31E-02 | 0.69 | 1.6 |
| hsa-miR-532-5p | 7.19 | 0.46 | 6.51 | 0.17 | 2.10E-02 | 0.68 | 1.6 |
| hsa-miR-454 | 6.74 | 0.18 | 6.07 | 0.19 | 2.79E-03 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-500* | 5.20 | 0.47 | 4.53 | 0.27 | 3.91E-02 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-320b | 10.06 | 0.28 | 9.39 | 0.34 | 2.94E-02 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-532-3p | 5.99 | 0.45 | 5.33 | 0.24 | 3.14E-02 | 0.67 | 1.6 |
| hsa-miR-99b | 9.49 | 0.13 | 8.86 | 0.20 | 2.88E-03 | 0.63 | 1.5 |
| hsa-let-7e | 12.78 | 0.21 | 12.15 | 0.24 | 9.41E-03 | 0.63 | 1.5 |
| hsa-miR-502-3p | 5.50 | 0.33 | 4.88 | 0.23 | 1.78E-02 | 0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-320a | 8.92 | 0.11 | 8.30 | 0.30 | 1.49E-02 | 0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-28-5p | 7.95 | 0.37 | 7.38 | 0.10 | 1.41E-02 | 0.57 | 1.5 |
| hsa-miR-103 | 12.16 | 0.15 | 11.61 | 0.32 | 3.19E-02 | 0.55 | 1.5 |
| hsa-miR-107 | 11.50 | 0.11 | 10.98 | 0.31 | 3.26E-02 | 0.52 | 1.4 |
| hsa-miR-331-3p | 10.80 | 0.08 | 10.30 | 0.23 | 1.10E-02 | 0.50 | 1.4 |
| hsa-miR-361-3p | 6.76 | 0.17 | 7.27 | 0.20 | 1.08E-02 | -0.51 | 1.4 |
| hsa-miR-92a | 8.81 | 0.44 | 9.35 | 0.16 | 4.07E-02 | -0.54 | 1.5 |
| hsa-miR-30e | 8.87 | 0.25 | 9.46 | 0.25 | 1.85E-02 | -0.59 | 1.5 |
| hsa-let-7g | 12.32 | 0.43 | 13.03 | 0.30 | 3.28E-02 | -0.71 | 1.6 |
| hsa-miR-19b-1* | 2.09 | 0.30 | 2.85 | 0.25 | 7.79E-03 | -0.77 | 1.7 |
| hsa-miR-576-5p | 0.08 | 0.45 | 0.95 | 0.27 | 1.32E-02 | -0.87 | 1.8 |
| hsa-miR-17 | 8.57 | 0.68 | 9.48 | 0.14 | 2.27E-02 | -0.91 | 1.9 |
| hsa-miR-19a | 7.51 | 0.18 | 8.46 | 0.55 | 3.10E-02 | -0.95 | 1.9 |
| hsa-miR-489 | 2.06 | 0.80 | 3.05 | 0.37 | 4.84E-02 | -0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-19b | 10.25 | 0.32 | 11.28 | 0.31 | 4.33E-03 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-1288 | 5.08 | 0.30 | 6.26 | 0.70 | 3.53E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-181b | 8.33 | 0.79 | 9.59 | 0.52 | 3.24E-02 | -1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-20a | 9.76 | 0.82 | 11.03 | 0.12 | 1.15E-02 | -1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-1305 | 6.95 | 0.26 | 8.28 | 0.53 | 7.51E-03 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-34b* | 6.00 | 0.79 | 7.62 | 0.54 | 1.30E-02 | -1.62 | 3.1 |
| hsa-miR-130a | 9.83 | 1.43 | 11.54 | 0.45 | 4.15E-02 | -1.70 | 3.3 |

10

20

30

40

| miRNA | MTC | | PTC | | MTC 対 PTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-221* | 6.93 | 0.33 | 8.71 | 0.86 | 1.54E-02 | -1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-625 | 4.29 | 0.64 | 6.17 | 0.25 | 8.95E-04 | -1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-155 | 6.25 | 1.18 | 8.15 | 0.89 | 3.99E-02 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-514 | 1.03 | 1.14 | 2.93 | 0.86 | 3.54E-02 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-let-7i | 12.62 | 0.95 | 14.53 | 0.18 | 3.56E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-let-7i* | 1.85 | 0.98 | 3.76 | 0.40 | 7.11E-03 | -1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-34a | 10.62 | 0.71 | 12.59 | 0.24 | 1.02E-03 | -1.97 | 3.9 |
| hsa-miR-34a* | 3.09 | 0.61 | 5.07 | 0.21 | 4.58E-04 | -1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-450a | 3.51 | 0.77 | 5.54 | 0.74 | 9.78E-03 | -2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-424 | 8.41 | 1.24 | 10.51 | 0.68 | 1.91E-02 | -2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-222 | 8.06 | 0.71 | 10.25 | 0.58 | 3.06E-03 | -2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-542-3p | 4.19 | 1.06 | 6.39 | 0.81 | 1.53E-02 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-542-5p | 4.60 | 1.34 | 6.80 | 0.87 | 2.82E-02 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-503 | 3.46 | 1.63 | 5.74 | 0.81 | 3.53E-02 | -2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.33 | 0.74 | 6.23 | 0.66 | 1.16E-03 | -2.90 | 7.5 |
| hsa-miR-203 | 3.46 | 2.00 | 6.60 | 1.11 | 2.66E-02 | -3.14 | 8.8 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.08 | 0.19 | 3.73 | 1.12 | 3.79E-04 | -4.81 | 28.1 |
| hsa-miR-31* | 2.44 | 2.19 | 8.58 | 0.56 | 7.76E-04 | -6.14 | 70.6 |
| hsa-miR-31 | 3.63 | 2.73 | 10.14 | 0.64 | 1.71E-03 | -6.51 | 91.3 |
| hsa-miR-551b | 3.35 | 1.29 | 9.98 | 0.58 | 4.92E-05 | -6.62 | 98.5 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.19 | 1.17 | 14.41 | 0.92 | 6.71E-05 | -7.21 | 148.4 |

【 0 2 0 0 】

実施例 27 miRNA 発現のプロファイリングは退形成性甲状腺癌と甲状腺乳頭癌濾胞亜型を区別する

退形成性甲状腺癌試料 (ATC) と甲状腺乳頭癌濾胞亜型試料の間では、合計で 93 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 29)。FVPTC 試料と比較して ATC 試料では、これらのうち、27 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 倍増加していた (Log2 差 (ATC 対 FVPTC) > 1)。これらのうち、1 種類の miRNA (hsa-miR-9*) の発現は ATC では 70 倍を超えて高く、6 種類の miRNA (hsa-miR-582-5p、-582-3p、-9、-124、-34c-3p、及び -210) の発現は ATC では 10 ~ 30 倍増加し、20 種類の miRNA の発現が FVPTC 試料と比較して ATC 試料では 2 ~ 10 倍増加していた。加えて、FVPTC 試料と比較して ATC 試料では 53 種類の miRNA の発現が少なくとも 2 分の 1 に低下していた。これらのうち、8 種類の miRNA (hsa-miR-429、-200b、-141、-200a、-200c、-135b、-135a、及び -205) の発現が ATC では 100 分の 1 ~ 600 分の 1 に低下し、8 種類の miRNA (hsa-miR-551b、-200b*、-141*、-375、-200a*、-138、-31、及び -1) の発現が ATC では 20 分の 1 ~ 80 分の 1 に低下し、6 種類の miRNA (hsa-miR-146b-5p、-512-3p、-125b、-222、-7i*、及び -99a) の発現が ATC では 10 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下し、31 種類の miRNA の発現が FVPTC 試料と比較して ATC 試料では、2 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

【 0 2 0 1 】

(表 29) FVPTC 及び ATC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | ATC | FVPTC | | ATC 対 FVPTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|-------|------|-------------|-------|------|
| | ATC | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-9* | 7.14 | 1.01 | 0.85 | 7.60E-03 | 6.14 | 70.3 |
| hsa-miR-582-5p | 8.42 | 3.55 | 0.77 | 1.10E-02 | 4.87 | 29.3 |
| hsa-miR-582-3p | 3.97 | -0.81 | 0.52 | 3.81E-03 | 4.78 | 27.4 |
| hsa-miR-9 | 5.05 | 0.41 | 0.75 | 1.16E-02 | 4.64 | 24.9 |
| hsa-miR-124 | 4.16 | -0.10 | 0.41 | 2.60E-03 | 4.26 | 19.1 |
| hsa-miR-34c-5p | 7.37 | 3.31 | 1.06 | 4.14E-02 | 4.05 | 16.6 |
| hsa-miR-210 | 8.74 | 5.26 | 0.39 | 4.22E-03 | 3.48 | 11.1 |
| hsa-miR-34b | 4.65 | 1.52 | 0.79 | 3.85E-02 | 3.13 | 8.7 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.95 | -1.06 | 0.54 | 1.52E-02 | 3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-155 | 10.25 | 7.48 | 0.68 | 3.56E-02 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-30a* | 10.32 | 8.17 | 0.45 | 2.34E-02 | 2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-30a | 13.36 | 11.32 | 0.28 | 7.06E-03 | 2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-376b | 2.37 | 0.60 | 0.24 | 7.44E-03 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-501-3p | 4.53 | 3.01 | 0.18 | 4.74E-03 | 1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-500* | 5.90 | 4.40 | 0.17 | 4.10E-03 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-1201 | 2.48 | 1.00 | 0.35 | 3.19E-02 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-769-5p | 6.42 | 4.96 | 0.33 | 2.79E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-660 | 8.23 | 6.82 | 0.24 | 1.36E-02 | 1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-155* | 1.88 | 0.50 | 0.26 | 1.75E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-502-3p | 6.19 | 4.88 | 0.20 | 9.56E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-330-3p | 5.15 | 3.87 | 0.31 | 3.48E-02 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-362-5p | 6.59 | 5.32 | 0.34 | 4.30E-02 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-532-5p | 7.58 | 6.30 | 0.18 | 7.61E-03 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-149 | 5.28 | 4.01 | 0.23 | 1.58E-02 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-502-5p | 4.57 | 3.33 | 0.25 | 2.21E-02 | 1.23 | 2.4 |
| hsa-miR-130b | 7.77 | 6.61 | 0.04 | 1.16E-04 | 1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-656 | 1.64 | 0.50 | 0.26 | 2.93E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-132 | 7.21 | 6.25 | 0.18 | 1.71E-02 | 0.96 | 1.9 |
| hsa-miR-532-3p | 6.00 | 5.10 | 0.09 | 2.51E-03 | 0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-326 | 2.42 | 1.60 | 0.21 | 4.27E-02 | 0.81 | 1.8 |
| hsa-miR-376a* | 1.52 | 0.94 | 0.15 | 4.22E-02 | 0.58 | 1.5 |
| hsa-miR-197 | 6.10 | 5.66 | 0.07 | 8.74E-03 | 0.45 | 1.4 |
| hsa-miR-625* | 2.59 | 2.18 | 0.08 | 1.69E-02 | 0.41 | 1.3 |
| hsa-miR-320a | 8.16 | 8.38 | 0.03 | 7.87E-03 | -0.22 | 1.2 |
| hsa-miR-192 | 6.79 | 7.32 | 0.09 | 1.51E-02 | -0.54 | 1.4 |

10

20

30

| miRNA | ATC | FVPTC | | ATC 対 FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|-------|------|-------------|-------|------|
| | ATC | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-513c | 2.33 | 2.98 | 0.11 | 1.19E-02 | -0.65 | 1.6 |
| hsa-miR-26a-1* | 0.60 | 1.29 | 0.18 | 3.93E-02 | -0.69 | 1.6 |
| hsa-miR-23b* | 3.49 | 4.28 | 0.15 | 1.90E-02 | -0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-194* | -0.53 | 0.30 | 0.10 | 4.75E-03 | -0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-17 | 8.41 | 9.27 | 0.20 | 2.97E-02 | -0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-20a | 9.71 | 10.68 | 0.25 | 3.89E-02 | -0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-34a | 11.30 | 12.33 | 0.27 | 3.98E-02 | -1.04 | 2.0 |
| hsa-miR-93 | 7.61 | 8.66 | 0.25 | 3.43E-02 | -1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-130a | 10.22 | 11.34 | 0.23 | 2.17E-02 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-892a | -0.72 | 0.43 | 0.31 | 4.69E-02 | -1.15 | 2.2 |
| hsa-miR-192* | 0.63 | 1.80 | 0.31 | 4.47E-02 | -1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-423-5p | 5.61 | 6.89 | 0.29 | 3.01E-02 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-30b* | 3.11 | 4.41 | 0.30 | 3.01E-02 | -1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-508-5p | -2.20 | -0.86 | 0.25 | 1.68E-02 | -1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-17* | 3.60 | 4.99 | 0.39 | 4.83E-02 | -1.39 | 2.6 |
| hsa-miR-92a | 7.77 | 9.23 | 0.13 | 2.09E-03 | -1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-19b-1* | 1.32 | 2.79 | 0.34 | 3.16E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-585 | 0.44 | 2.14 | 0.40 | 3.27E-02 | -1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-20a* | 2.51 | 4.23 | 0.45 | 4.25E-02 | -1.71 | 3.3 |
| hsa-let-7c | 10.68 | 12.54 | 0.33 | 1.56E-02 | -1.86 | 3.6 |
| hsa-let-7g* | -2.14 | -0.24 | 0.12 | 6.89E-04 | -1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-886-3p | 7.26 | 9.21 | 0.51 | 4.26E-02 | -1.95 | 3.9 |
| hsa-miR-26a | 10.36 | 12.32 | 0.41 | 2.36E-02 | -1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-143* | 1.36 | 3.34 | 0.45 | 2.87E-02 | -1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-744 | 2.84 | 5.11 | 0.34 | 9.14E-03 | -2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-144 | 4.43 | 6.93 | 0.46 | 1.66E-02 | -2.50 | 5.6 |
| hsa-miR-346 | -1.38 | 1.18 | 0.24 | 2.31E-03 | -2.56 | 5.9 |
| hsa-miR-125b-2* | 2.65 | 5.28 | 0.34 | 5.97E-03 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-let-7i | 11.99 | 14.62 | 0.43 | 1.24E-02 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-452 | 1.57 | 4.32 | 0.51 | 1.71E-02 | -2.75 | 6.7 |
| hsa-miR-139-5p | 2.79 | 5.57 | 0.68 | 3.57E-02 | -2.78 | 6.9 |
| hsa-miR-200c* | -0.83 | 2.07 | 0.45 | 1.06E-02 | -2.90 | 7.5 |
| hsa-miR-222* | -2.06 | 0.85 | 0.42 | 8.46E-03 | -2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-491-5p | -1.33 | 1.65 | 0.46 | 1.03E-02 | -2.99 | 7.9 |
| hsa-miR-145 | 6.78 | 9.81 | 0.83 | 4.68E-02 | -3.03 | 8.2 |
| hsa-miR-221* | 4.78 | 8.06 | 0.85 | 4.13E-02 | -3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-99a | 8.00 | 11.35 | 0.30 | 2.09E-03 | -3.36 | 10.3 |
| hsa-let-7i* | 0.07 | 3.66 | 0.74 | 2.29E-02 | -3.58 | 12.0 |
| hsa-miR-222 | 6.04 | 9.66 | 0.79 | 2.64E-02 | -3.62 | 12.3 |
| hsa-miR-125b | 10.44 | 14.14 | 0.44 | 5.03E-03 | -3.69 | 13.0 |
| hsa-miR-512-3p | 0.39 | 4.27 | 0.48 | 5.45E-03 | -3.89 | 14.8 |
| hsa-miR-146b-5p | 9.04 | 13.20 | 1.09 | 4.17E-02 | -4.16 | 17.9 |

10

20

30

40

| miRNA | ATC | FVPTC | | ATC 対 FVPTC | | 倍率変化 |
|---------------|-------|-------|------|-------------|-------|-------|
| | ATC | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1 | 3.13 | 7.49 | 1.20 | 4.82E-02 | -4.35 | 20.4 |
| hsa-miR-31 | 5.65 | 10.06 | 1.12 | 3.87E-02 | -4.41 | 21.3 |
| hsa-miR-138 | 0.09 | 4.85 | 0.81 | 1.33E-02 | -4.76 | 27.1 |
| hsa-miR-200a* | 0.46 | 5.38 | 0.59 | 5.00E-03 | -4.92 | 30.3 |
| hsa-miR-375 | 1.27 | 6.25 | 1.32 | 4.28E-02 | -4.99 | 31.7 |
| hsa-miR-141* | -1.68 | 3.56 | 0.53 | 3.04E-03 | -5.23 | 37.7 |
| hsa-miR-200b* | 0.48 | 5.82 | 0.47 | 2.01E-03 | -5.34 | 40.5 |
| hsa-miR-551b | 2.61 | 8.99 | 0.76 | 4.92E-03 | -6.37 | 83.0 |
| hsa-miR-205 | -1.95 | 4.92 | 1.61 | 3.15E-02 | -6.87 | 116.9 |
| hsa-miR-135a | 1.19 | 8.34 | 1.41 | 2.02E-02 | -7.15 | 142.1 |
| hsa-miR-135b | 2.20 | 10.27 | 0.91 | 4.23E-03 | -8.08 | 269.9 |
| hsa-miR-200c | 3.00 | 11.67 | 0.33 | 1.72E-04 | -8.67 | 407.2 |
| hsa-miR-200a | 1.45 | 10.20 | 0.62 | 1.05E-03 | -8.75 | 430.1 |
| hsa-miR-141 | 2.51 | 11.36 | 0.71 | 1.58E-03 | -8.85 | 461.2 |
| hsa-miR-200b | 2.93 | 11.82 | 0.67 | 1.31E-03 | -8.89 | 474.4 |
| hsa-miR-429 | -0.05 | 9.17 | 0.77 | 1.74E-03 | -9.23 | 599.6 |

10

【 0 2 0 2 】

20

実施例 28 miRNA 発現のプロファイリングは甲状腺乳頭癌濾胞垂型と甲状腺髄様癌を区別する

甲状腺乳頭癌濾胞垂型の試料と甲状腺髄様癌試料の間では、合計で 142 種類のヒト miRNA の発現が有意に異なっていた ($p < 0.05$) (表 30)。MTC 試料と比較して FVPTC 試料では、これらのうち、19 種類の miRNA の発現レベルが少なくとも 2 倍高かった (Log2 差 (FVPTC 対 MTC) > 1)。これらのうち、4 種類の miRNA (hsa-miR-31、-31*、146b-5p、及び-55b) の発現は FVPTC で 40 ~ 90 倍増加し、hsa-miR-146b-3p の発現が FVPTC では少なくとも 10 倍高く、14 種類の miRNA の発現が MTC 試料と比較して FVPTC 試料では 2 ~ 10 倍増加していた。加えて、96 種類の miRNA の発現が、MTC 試料と比較して FVPTC 試料では、少なくとも 2 分の 1 に低下していた。これらのうち、4 種類の miRNA (hsa-miR-124、-375、-323-3p、及び-7) の発現が FVPTC では 100 分の 1 ~ 250 分の 1 に低下し、6 種類の miRNA (hsa-miR-129-5p、-153、-410、-487b、-432、及び-433) の発現が FVPTC では 400 分の 1 ~ 1000 分の 1 に低下し、17 種類の miRNA の発現が FVPTC では 20 分の 1 ~ 40 分の 1 に低下し、17 種類の miRNA の発現が FVPTC では 10 分の 1 ~ 20 分の 1 に低下し、52 種類の miRNA の発現が、MTC 試料と比較して FVPTC 試料では、2 分の 1 ~ 10 分の 1 に低下していた。

30

【 0 2 0 3 】

(表 30) FVPTC 及び MTC 試料間で発現に有意な差のあるマイクロ RNA。AVG、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

40

| miRNA | FVPTC | | MTC | | FVPTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-31 | 10.06 | 1.12 | 3.63 | 2.73 | 7.28E-03 | 6.43 | 86.3 |
| hsa-miR-31* | 8.47 | 1.06 | 2.44 | 2.19 | 4.45E-03 | 6.03 | 65.3 |
| hsa-miR-146b-5p | 13.20 | 1.09 | 7.19 | 1.17 | 9.10E-04 | 6.01 | 64.3 |
| hsa-miR-551b | 8.99 | 0.76 | 3.35 | 1.29 | 7.34E-04 | 5.63 | 49.6 |
| hsa-miR-146b-3p | 2.46 | 1.30 | -1.08 | 0.19 | 5.96E-03 | 3.55 | 11.7 |
| hsa-miR-542-3p | 7.01 | 1.32 | 4.19 | 1.06 | 2.91E-02 | 2.82 | 7.1 |
| hsa-miR-542-5p | 7.34 | 1.07 | 4.60 | 1.34 | 2.90E-02 | 2.74 | 6.7 |
| hsa-miR-503 | 6.07 | 1.04 | 3.46 | 1.63 | 4.80E-02 | 2.60 | 6.1 |
| hsa-miR-181a-2* | 5.91 | 1.15 | 3.33 | 0.74 | 2.01E-02 | 2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-1 | 7.49 | 1.20 | 5.17 | 1.04 | 4.47E-02 | 2.32 | 5.0 |
| hsa-let-7i | 14.62 | 0.43 | 12.62 | 0.95 | 1.24E-02 | 2.00 | 4.0 |
| hsa-let-7i* | 3.66 | 0.74 | 1.85 | 0.98 | 3.82E-02 | 1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-886-3p | 9.21 | 0.51 | 7.47 | 1.00 | 2.83E-02 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-34a | 12.33 | 0.27 | 10.62 | 0.71 | 6.22E-03 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-34a* | 4.76 | 0.31 | 3.09 | 0.61 | 4.90E-03 | 1.67 | 3.2 |
| hsa-miR-222 | 9.66 | 0.79 | 8.06 | 0.71 | 3.95E-02 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-625 | 5.66 | 0.26 | 4.29 | 0.64 | 1.07E-02 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-34b* | 7.29 | 0.41 | 6.00 | 0.79 | 3.54E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-222* | 0.85 | 0.42 | -0.37 | 0.76 | 3.93E-02 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-944 | 0.72 | 0.21 | -0.02 | 0.10 | 2.56E-03 | 0.74 | 1.7 |
| hsa-miR-19b-1* | 2.79 | 0.34 | 2.09 | 0.30 | 3.82E-02 | 0.70 | 1.6 |
| hsa-miR-585 | 2.14 | 0.40 | 1.44 | 0.15 | 3.80E-02 | 0.70 | 1.6 |
| hsa-let-7b* | 1.95 | 0.36 | 1.29 | 0.08 | 2.99E-02 | 0.65 | 1.6 |
| hsa-let-7b | 13.90 | 0.18 | 13.28 | 0.41 | 4.09E-02 | 0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-18b* | 2.07 | 0.24 | 1.52 | 0.31 | 4.35E-02 | 0.55 | 1.5 |
| hsa-miR-548c-5p | 2.23 | 0.05 | 1.70 | 0.27 | 1.02E-02 | 0.53 | 1.4 |
| hsa-miR-513c | 2.98 | 0.11 | 2.52 | 0.29 | 3.00E-02 | 0.46 | 1.4 |
| hsa-miR-574-3p | 6.16 | 0.14 | 6.59 | 0.05 | 3.72E-03 | -0.44 | 1.4 |
| hsa-miR-320b | 9.63 | 0.15 | 10.06 | 0.28 | 4.28E-02 | -0.44 | 1.4 |
| hsa-miR-103 | 11.67 | 0.18 | 12.16 | 0.15 | 1.30E-02 | -0.49 | 1.4 |
| hsa-miR-501-5p | 4.15 | 0.14 | 4.64 | 0.32 | 3.84E-02 | -0.49 | 1.4 |
| hsa-miR-320a | 8.38 | 0.03 | 8.92 | 0.11 | 2.46E-04 | -0.54 | 1.5 |
| hsa-miR-107 | 10.95 | 0.26 | 11.50 | 0.11 | 1.91E-02 | -0.56 | 1.5 |
| hsa-miR-770-5p | 2.61 | 0.27 | 3.18 | 0.21 | 3.07E-02 | -0.57 | 1.5 |
| hsa-miR-502-3p | 4.88 | 0.20 | 5.50 | 0.33 | 2.47E-02 | -0.62 | 1.5 |
| hsa-miR-769-5p | 4.96 | 0.33 | 5.73 | 0.25 | 1.99E-02 | -0.77 | 1.7 |
| hsa-miR-181c* | 4.55 | 0.48 | 5.32 | 0.15 | 4.59E-02 | -0.78 | 1.7 |

10

20

30

40

| miRNA | FVPTC | | MTC | | FVPTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-500* | 4.40 | 0.17 | 5.20 | 0.47 | 2.44E-02 | -0.79 | 1.7 |
| hsa-miR-23b | 12.59 | 0.41 | 13.42 | 0.15 | 2.31E-02 | -0.82 | 1.8 |
| hsa-miR-501-3p | 3.01 | 0.18 | 3.85 | 0.36 | 9.70E-03 | -0.83 | 1.8 |
| hsa-miR-130b | 6.61 | 0.04 | 7.45 | 0.55 | 2.61E-02 | -0.84 | 1.8 |
| hsa-miR-24-1* | 5.70 | 0.42 | 6.56 | 0.18 | 2.19E-02 | -0.86 | 1.8 |
| hsa-miR-532-5p | 6.30 | 0.18 | 7.19 | 0.46 | 1.49E-02 | -0.89 | 1.9 |
| hsa-miR-532-3p | 5.10 | 0.09 | 5.99 | 0.45 | 1.02E-02 | -0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-181c | 7.54 | 0.43 | 8.44 | 0.26 | 2.45E-02 | -0.90 | 1.9 |
| hsa-miR-454 | 5.79 | 0.59 | 6.74 | 0.18 | 4.46E-02 | -0.96 | 1.9 |
| hsa-miR-582-3p | -0.81 | 0.52 | 0.19 | 0.32 | 3.39E-02 | -1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-628-5p | 3.62 | 0.46 | 4.66 | 0.34 | 2.19E-02 | -1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-365 | 7.90 | 0.40 | 8.96 | 0.32 | 1.34E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-200a | 10.20 | 0.62 | 11.26 | 0.29 | 4.14E-02 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-484 | 4.30 | 0.53 | 5.42 | 0.61 | 4.86E-02 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-660 | 6.82 | 0.24 | 7.94 | 0.55 | 1.40E-02 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-1285 | 1.68 | 0.67 | 2.87 | 0.34 | 3.89E-02 | -1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-340* | 3.95 | 0.67 | 5.17 | 0.53 | 4.94E-02 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-193b | 6.75 | 0.59 | 7.99 | 0.51 | 3.39E-02 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-505 | 4.79 | 0.33 | 6.04 | 0.67 | 2.16E-02 | -1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-421 | 2.20 | 0.69 | 3.49 | 0.48 | 4.07E-02 | -1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-324-5p | 7.92 | 0.33 | 9.24 | 0.04 | 1.12E-03 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-212 | 4.55 | 0.44 | 5.93 | 0.76 | 2.82E-02 | -1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-517b | 0.08 | 0.58 | 1.50 | 0.86 | 4.56E-02 | -1.42 | 2.7 |
| hsa-miR-301b | 1.69 | 0.31 | 3.14 | 0.72 | 1.38E-02 | -1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-29c* | 6.86 | 0.34 | 8.32 | 0.89 | 2.77E-02 | -1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-29b-2* | 1.18 | 0.35 | 2.70 | 0.90 | 2.53E-02 | -1.52 | 2.9 |
| hsa-miR-656 | 0.50 | 0.26 | 2.09 | 0.62 | 5.28E-03 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-301a | 5.93 | 0.56 | 7.56 | 0.34 | 6.97E-03 | -1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-128 | 6.57 | 0.42 | 8.29 | 0.89 | 1.80E-02 | -1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-148b | 7.91 | 0.86 | 9.64 | 0.55 | 2.91E-02 | -1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-337-3p | 1.37 | 0.42 | 3.15 | 0.43 | 2.79E-03 | -1.78 | 3.4 |
| hsa-miR-335* | 1.94 | 0.38 | 3.78 | 0.88 | 1.23E-02 | -1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-95 | 7.55 | 0.84 | 9.43 | 0.66 | 2.40E-02 | -1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-598 | 6.08 | 0.57 | 7.98 | 0.33 | 3.78E-03 | -1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-642 | -1.29 | 0.91 | 0.65 | 0.41 | 1.99E-02 | -1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-326 | 1.60 | 0.21 | 3.61 | 0.14 | 3.27E-05 | -2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-652 | 5.43 | 0.43 | 7.51 | 0.29 | 8.23E-04 | -2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-369-3p | 0.75 | 0.18 | 2.85 | 0.71 | 2.04E-03 | -2.10 | 4.3 |
| hsa-miR-299-3p | 0.98 | 0.74 | 3.11 | 0.45 | 7.29E-03 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-654-5p | 2.15 | 0.43 | 4.30 | 0.31 | 7.49E-04 | -2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-486-3p | 1.20 | 0.92 | 3.41 | 0.41 | 1.27E-02 | -2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-668 | -0.93 | 0.84 | 1.30 | 0.42 | 8.78E-03 | -2.24 | 4.7 |

10

20

30

40

| miRNA | FVPTC | | MTC | | FVPTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-132* | 3.28 | 0.43 | 5.58 | 1.13 | 1.22E-02 | -2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-7-1* | 4.57 | 0.67 | 6.88 | 0.44 | 3.64E-03 | -2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-330-3p | 3.87 | 0.31 | 6.34 | 0.46 | 3.55E-04 | -2.47 | 5.5 |
| hsa-miR-582-5p | 3.55 | 0.77 | 6.13 | 0.18 | 2.62E-03 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-1185 | 0.44 | 0.42 | 3.03 | 0.54 | 8.29E-04 | -2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-96 | 8.40 | 1.66 | 11.01 | 0.48 | 4.92E-02 | -2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-370 | 2.08 | 1.06 | 4.77 | 0.36 | 9.02E-03 | -2.69 | 6.5 |
| hsa-miR-132 | 6.25 | 0.18 | 8.97 | 1.15 | 4.92E-03 | -2.71 | 6.6 |
| hsa-miR-338-3p | 6.51 | 0.41 | 9.34 | 0.35 | 2.04E-04 | -2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-890 | -0.21 | 0.63 | 2.63 | 1.99 | 4.04E-02 | -2.84 | 7.2 |
| hsa-miR-376b | 0.60 | 0.24 | 3.45 | 1.39 | 8.98E-03 | -2.85 | 7.2 |
| hsa-miR-182 | 2.98 | 1.64 | 5.90 | 0.30 | 3.06E-02 | -2.92 | 7.6 |
| hsa-miR-1301 | 0.53 | 0.77 | 3.45 | 0.62 | 2.99E-03 | -2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-299-5p | 2.29 | 0.48 | 5.22 | 0.48 | 5.11E-04 | -2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-377* | 0.00 | 1.03 | 2.94 | 0.16 | 4.97E-03 | -2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-183* | 1.36 | 1.22 | 4.36 | 0.40 | 1.04E-02 | -3.00 | 8.0 |
| hsa-miR-10a* | 0.79 | 0.52 | 3.82 | 0.57 | 7.18E-04 | -3.04 | 8.2 |
| hsa-miR-337-5p | 2.04 | 0.52 | 5.33 | 0.33 | 2.22E-04 | -3.29 | 9.8 |
| hsa-miR-154* | 1.53 | 0.45 | 4.83 | 0.62 | 4.22E-04 | -3.30 | 9.8 |
| hsa-miR-493* | 1.99 | 0.43 | 5.39 | 0.45 | 1.61E-04 | -3.40 | 10.6 |
| hsa-miR-335 | 5.53 | 0.63 | 9.06 | 1.56 | 8.42E-03 | -3.53 | 11.5 |
| hsa-miR-183 | 6.84 | 1.37 | 10.49 | 0.69 | 8.77E-03 | -3.65 | 12.6 |
| hsa-miR-376a* | 0.94 | 0.15 | 4.63 | 0.44 | 1.72E-05 | -3.69 | 12.9 |
| hsa-miR-654-3p | 2.50 | 0.40 | 6.30 | 0.51 | 9.98E-05 | -3.80 | 13.9 |
| hsa-miR-411 | 0.96 | 0.91 | 4.80 | 0.24 | 9.12E-04 | -3.84 | 14.3 |
| hsa-miR-329 | 0.28 | 0.26 | 4.13 | 0.15 | 3.20E-06 | -3.85 | 14.4 |
| hsa-miR-431 | 1.04 | 0.82 | 5.00 | 1.06 | 2.51E-03 | -3.96 | 15.6 |
| hsa-miR-889 | -0.20 | 0.76 | 3.79 | 0.54 | 6.11E-04 | -3.99 | 15.9 |
| hsa-miR-10a | 7.60 | 0.79 | 11.69 | 0.52 | 5.80E-04 | -4.09 | 17.0 |
| hsa-miR-136 | 2.50 | 0.44 | 6.61 | 0.51 | 8.87E-05 | -4.11 | 17.2 |
| hsa-miR-485-5p | -0.09 | 1.02 | 4.03 | 0.40 | 1.25E-03 | -4.12 | 17.4 |
| hsa-miR-485-3p | 0.13 | 0.91 | 4.27 | 0.37 | 7.61E-04 | -4.14 | 17.7 |
| hsa-miR-377 | 3.32 | 0.35 | 7.51 | 0.55 | 5.86E-05 | -4.19 | 18.3 |
| hsa-miR-9 | 0.41 | 0.75 | 4.69 | 1.56 | 4.56E-03 | -4.27 | 19.3 |
| hsa-miR-9* | 1.01 | 0.85 | 5.31 | 1.78 | 7.67E-03 | -4.30 | 19.6 |
| hsa-miR-154 | 2.54 | 0.38 | 6.86 | 0.17 | 9.35E-06 | -4.32 | 19.9 |
| hsa-miR-543 | 0.93 | 0.40 | 5.30 | 0.05 | 8.61E-06 | -4.37 | 20.6 |
| hsa-miR-376c | 4.84 | 0.47 | 9.21 | 0.81 | 2.71E-04 | -4.37 | 20.7 |
| hsa-miR-369-5p | 0.89 | 0.48 | 5.27 | 0.72 | 1.96E-04 | -4.38 | 20.8 |
| hsa-miR-409-3p | 2.81 | 0.60 | 7.21 | 0.31 | 8.88E-05 | -4.41 | 21.2 |
| hsa-miR-376a | 4.10 | 0.40 | 8.51 | 0.67 | 1.07E-04 | -4.41 | 21.2 |
| hsa-miR-379 | 1.74 | 0.86 | 6.20 | 0.14 | 3.28E-04 | -4.46 | 22.0 |

10

20

30

40

| miRNA | FVPTC | | MTC | | FVPTC 対 MTC | | 倍率変化 |
|----------------|-------|------|-------|------|-------------|-------|-------|
| | AVG | SD | AVG | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-495 | 2.45 | 0.45 | 6.93 | 0.28 | 2.42E-05 | -4.48 | 22.3 |
| hsa-miR-409-5p | 0.42 | 0.59 | 4.92 | 0.15 | 5.62E-05 | -4.50 | 22.6 |
| hsa-miR-137 | 0.50 | 1.37 | 5.03 | 3.11 | 4.53E-02 | -4.52 | 23.0 |
| hsa-miR-381 | 2.81 | 0.74 | 7.34 | 0.33 | 1.97E-04 | -4.53 | 23.1 |
| hsa-miR-758 | 0.44 | 0.95 | 5.04 | 0.13 | 4.53E-04 | -4.60 | 24.2 |
| hsa-miR-127-3p | 4.25 | 0.75 | 8.88 | 0.37 | 1.98E-04 | -4.64 | 24.9 |
| hsa-miR-382 | 1.76 | 0.44 | 6.53 | 0.24 | 1.39E-05 | -4.77 | 27.3 |
| hsa-miR-136* | 1.39 | 0.40 | 6.41 | 0.51 | 2.62E-05 | -5.02 | 32.3 |
| hsa-miR-592 | 2.41 | 0.91 | 7.50 | 1.19 | 1.32E-03 | -5.09 | 34.0 |
| hsa-miR-487a | -0.33 | 0.87 | 4.79 | 0.32 | 2.17E-04 | -5.12 | 34.7 |
| hsa-miR-539 | 1.31 | 0.24 | 6.53 | 0.34 | 2.25E-06 | -5.22 | 37.3 |
| hsa-miR-433 | -1.20 | 0.60 | 4.13 | 0.61 | 8.50E-05 | -5.33 | 40.2 |
| hsa-miR-432 | 2.04 | 0.63 | 7.61 | 0.36 | 3.92E-05 | -5.57 | 47.4 |
| hsa-miR-487b | 4.12 | 0.35 | 9.75 | 0.19 | 2.07E-06 | -5.63 | 49.5 |
| hsa-miR-410 | 1.65 | 0.58 | 8.20 | 0.14 | 7.92E-06 | -6.54 | 93.2 |
| hsa-miR-153 | 1.52 | 0.89 | 8.11 | 1.07 | 2.90E-04 | -6.59 | 96.3 |
| hsa-miR-129-5p | -0.79 | 1.02 | 5.85 | 5.05 | 4.58E-02 | -6.64 | 99.7 |
| hsa-miR-7 | 7.22 | 2.56 | 13.88 | 0.95 | 8.45E-03 | -6.66 | 101.1 |
| hsa-miR-323-3p | -0.32 | 0.52 | 6.93 | 0.13 | 2.72E-06 | -7.24 | 151.3 |
| hsa-miR-375 | 6.25 | 1.32 | 13.86 | 0.40 | 2.20E-04 | -7.61 | 195.5 |
| hsa-miR-124 | -0.10 | 0.41 | 7.86 | 3.11 | 3.39E-03 | -7.96 | 248.9 |

10

20

【 0 2 0 4 】

実施例 29 miRNA発現のプロファイリングは過形成結節（NOD）と濾胞細胞由来の新生物（FA、FTC、PTC、及びFVPTC）を区別する

本発明者らは、miRNAが良性の過形成結節（NOD）と病気になった甲状腺結節（FA、FTC、PTC、及びFVPTC）を区別することができるか否かの決定を試みた。この区別は、術前評価及び甲状腺結節患者の管理に関する臨床用途に重要なものである。過形成結節（NOD）のmiRNAの発現プロファイルと、最も一般的な濾胞細胞由来の新生物（FA、FTC、PTC、及びFVPTC）のmiRNAの発現プロファイルを比較した。過形成結節試料と濾胞細胞由来の新生物試料との間では、合計で201種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた（ $p < 0.05$ ）。濾胞細胞由来の新生物試料と比較してNOD試料では、これらのうち、144種類のmiRNAの発現レベルが少なくとも2倍増加し（Log2差（NOD対FA、FTC、PTC、及びFVPTC）1）、22種類のmiRNAの発現レベルが少なくとも2分の1に低下していた（表31）。NOD中の発現レベルの平均が高かったmiRNAのうち、hsa-miR-206の発現が27倍増加し、13種類のmiRNA（hsa-miR-92b*、-1202、-1300、-663、-149*、-631、-936、-187*、-1182、-198、-765、-648、及び-934）の発現が10～20倍増加し、45種類のmiRNAの発現が5～10倍増加し、85種類のmiRNAの発現が2～5倍増加していた。NOD中の発現レベルの平均が低かったmiRNAのうち、5種類（hsa-miR-1274a、-1274b、-221、-720、及び-1260）の発現が少なくとも5分の1に低下し、17種類のmiRNAの発現が2分の1～5分の1に低下していた（表31）。

30

40

【 0 2 0 5 】

（表31）NODと濾胞細胞由来の新生物（FA、FTC、PTC、及びFVPTC）との間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。Avg、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

50

| miRNA | NOD | | FA, FTC, PTC, FVPTC | | NOD 対 FA, FTC, PTC, FVPTC | | 倍率変化 |
|--------------|-------|------|---------------------|------|---------------------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-206 | 4.98 | 3.14 | 0.18 | 1.69 | 2.20E-04 | 4.80 | 27.9 |
| hsa-miR-92b* | 2.62 | 0.57 | -1.40 | 0.96 | 8.67E-08 | 4.01 | 16.1 |
| hsa-miR-1202 | 13.40 | 0.83 | 9.44 | 1.31 | 1.08E-05 | 3.96 | 15.5 |
| hsa-miR-1300 | 7.45 | 0.80 | 3.58 | 1.01 | 4.73E-07 | 3.87 | 14.6 |
| hsa-miR-663 | 8.28 | 0.78 | 4.52 | 1.21 | 7.45E-06 | 3.76 | 13.6 |
| hsa-miR-149* | 4.33 | 0.61 | 0.67 | 1.15 | 4.59E-06 | 3.66 | 12.6 |
| hsa-miR-631 | 3.62 | 0.57 | 0.05 | 1.41 | 7.36E-05 | 3.57 | 11.9 |
| hsa-miR-936 | 4.20 | 0.65 | 0.69 | 1.08 | 3.83E-06 | 3.51 | 11.4 |

| miRNA | NOD | | FA, FTC, PTC, FVPTC | | NOD 対 FA, FTC, PTC, FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|---------------------|------|---------------------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-187* | 4.38 | 0.72 | 0.88 | 1.05 | 3.20E-06 | 3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-1182 | 4.41 | 0.79 | 0.92 | 1.03 | 2.57E-06 | 3.50 | 11.3 |
| hsa-miR-198 | 4.55 | 0.67 | 1.07 | 1.11 | 6.22E-06 | 3.48 | 11.2 |
| hsa-miR-765 | 6.28 | 0.71 | 2.80 | 1.14 | 8.81E-06 | 3.48 | 11.1 |
| hsa-miR-648 | 3.78 | 0.49 | 0.33 | 1.13 | 7.27E-06 | 3.46 | 11.0 |
| hsa-miR-934 | 1.75 | 0.72 | -1.58 | 1.03 | 4.80E-06 | 3.33 | 10.0 |
| hsa-miR-483-5p | 8.12 | 0.81 | 4.92 | 1.14 | 2.94E-05 | 3.20 | 9.2 |
| hsa-miR-623 | 4.60 | 0.57 | 1.47 | 0.97 | 4.31E-06 | 3.13 | 8.8 |
| hsa-miR-493 | 2.58 | 0.75 | -0.54 | 0.97 | 5.48E-06 | 3.12 | 8.7 |
| hsa-miR-659 | 5.18 | 0.64 | 2.08 | 1.16 | 4.64E-05 | 3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-572 | 7.55 | 1.04 | 4.46 | 0.77 | 8.07E-07 | 3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-150* | 7.14 | 0.71 | 4.05 | 0.88 | 1.88E-06 | 3.09 | 8.5 |
| hsa-miR-133b | 9.04 | 3.01 | 5.96 | 1.65 | 7.67E-03 | 3.08 | 8.5 |
| hsa-miR-1909* | 2.29 | 0.80 | -0.76 | 1.29 | 1.90E-04 | 3.06 | 8.3 |
| hsa-miR-551b* | 2.37 | 0.66 | -0.67 | 0.92 | 3.52E-06 | 3.04 | 8.2 |
| hsa-miR-1183 | 5.87 | 0.71 | 2.85 | 1.01 | 1.39E-05 | 3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.48 | 1.07 | 8.50 | 0.96 | 1.73E-05 | 2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-1321 | 3.39 | 0.78 | 0.41 | 0.67 | 1.02E-07 | 2.98 | 7.9 |
| hsa-miR-1225-5p | 11.44 | 0.97 | 8.48 | 0.86 | 4.37E-06 | 2.96 | 7.8 |
| hsa-miR-1268 | 9.84 | 1.32 | 6.89 | 0.74 | 2.66E-06 | 2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-1915* | 1.92 | 0.55 | -1.03 | 0.87 | 2.26E-06 | 2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-638 | 10.60 | 1.02 | 7.67 | 0.74 | 1.06E-06 | 2.93 | 7.6 |
| hsa-miR-671-5p | 6.89 | 0.59 | 4.06 | 0.94 | 1.17E-05 | 2.83 | 7.1 |
| hsa-miR-134 | 7.65 | 0.95 | 4.88 | 0.96 | 3.13E-05 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-1203 | 2.10 | 0.51 | -0.67 | 0.89 | 6.68E-06 | 2.77 | 6.8 |
| hsa-miR-566 | 2.81 | 0.94 | 0.06 | 0.98 | 4.67E-05 | 2.75 | 6.7 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.38 | 0.29 | -1.33 | 0.54 | 4.18E-09 | 2.71 | 6.5 |
| hsa-miR-1 | 8.39 | 3.41 | 5.69 | 1.44 | 1.49E-02 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.25 | 0.67 | 4.57 | 1.00 | 5.06E-05 | 2.67 | 6.4 |
| hsa-miR-939 | 8.56 | 0.44 | 5.89 | 0.71 | 4.33E-07 | 2.67 | 6.4 |
| hsa-miR-371-5p | 5.79 | 0.48 | 3.17 | 0.82 | 4.67E-06 | 2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-1471 | 5.18 | 0.39 | 2.57 | 1.07 | 1.12E-04 | 2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-601 | 5.25 | 0.55 | 2.63 | 0.83 | 6.37E-06 | 2.61 | 6.1 |
| hsa-miR-622 | 4.88 | 0.38 | 2.30 | 0.83 | 5.76E-06 | 2.59 | 6.0 |
| hsa-miR-526b | 3.19 | 0.55 | 0.61 | 0.83 | 7.32E-06 | 2.58 | 6.0 |
| hsa-miR-940 | 8.55 | 0.72 | 6.00 | 0.67 | 8.12E-07 | 2.56 | 5.9 |
| hsa-miR-370 | 3.45 | 0.51 | 0.93 | 1.17 | 4.32E-04 | 2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-1228* | 1.57 | 0.73 | -0.96 | 0.97 | 8.07E-05 | 2.52 | 5.7 |
| hsa-miR-133a | 5.79 | 2.96 | 3.29 | 1.14 | 7.48E-03 | 2.50 | 5.7 |
| hsa-miR-202 | 6.71 | 0.59 | 4.21 | 0.72 | 1.98E-06 | 2.50 | 5.7 |
| hsa-miR-877 | 4.11 | 0.66 | 1.62 | 1.03 | 1.61E-04 | 2.49 | 5.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FA, FTC, PTC, FVPTC | | NOD 対 FA, FTC, PTC, FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|------|------|---------------------|------|---------------------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-610 | 4.11 | 0.59 | 1.62 | 0.78 | 6.33E-06 | 2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-1915 | 9.71 | 0.51 | 7.22 | 0.64 | 4.26E-07 | 2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-188-5p | 7.10 | 0.65 | 4.64 | 0.72 | 3.12E-06 | 2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-1469 | 3.04 | 0.43 | 0.58 | 1.16 | 5.06E-04 | 2.46 | 5.5 |
| hsa-miR-516b | 2.43 | 0.32 | 0.00 | 0.74 | 2.69E-06 | 2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-498 | 3.42 | 0.51 | 0.99 | 0.73 | 3.43E-06 | 2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-616 | 1.35 | 0.54 | -1.06 | 0.80 | 1.11E-05 | 2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-617 | 2.91 | 0.37 | 0.50 | 0.73 | 2.92E-06 | 2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-1291 | 2.65 | 0.69 | 0.28 | 1.03 | 2.95E-04 | 2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-1246 | 9.28 | 1.15 | 6.93 | 1.14 | 1.22E-03 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-921 | 1.34 | 0.52 | -0.96 | 0.77 | 1.34E-05 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-199b-5p | 8.91 | 0.21 | 6.62 | 1.57 | 9.61E-03 | 2.29 | 4.9 |
| hsa-miR-422a | 3.29 | 0.36 | 1.02 | 1.06 | 4.15E-04 | 2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-424* | 4.99 | 0.68 | 2.72 | 0.93 | 1.68E-04 | 2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-518c* | 1.90 | 0.53 | -0.37 | 0.63 | 1.31E-06 | 2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-490-5p | 3.04 | 0.32 | 0.79 | 0.69 | 2.87E-06 | 2.25 | 4.7 |
| hsa-miR-583 | 2.24 | 0.75 | 0.01 | 0.98 | 3.40E-04 | 2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-1180 | 3.19 | 0.43 | 0.97 | 1.05 | 5.30E-04 | 2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-1276 | 1.67 | 0.65 | -0.54 | 1.02 | 5.04E-04 | 2.21 | 4.6 |
| hsa-miR-575 | 9.81 | 0.66 | 7.61 | 0.67 | 6.71E-06 | 2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-129-5p | 2.13 | 0.81 | -0.06 | 1.14 | 1.58E-03 | 2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-662 | 3.23 | 0.23 | 1.04 | 0.52 | 6.49E-08 | 2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-373* | 2.82 | 0.97 | 0.66 | 1.06 | 1.18E-03 | 2.16 | 4.5 |
| hsa-miR-298 | 1.59 | 0.37 | -0.55 | 0.91 | 1.64E-04 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-127-5p | 0.95 | 0.36 | -1.19 | 0.62 | 1.58E-06 | 2.14 | 4.4 |
| hsa-miR-630 | 6.48 | 0.60 | 4.38 | 1.20 | 2.91E-03 | 2.10 | 4.3 |
| hsa-miR-1308 | 9.69 | 0.89 | 7.61 | 1.11 | 2.07E-03 | 2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-302c* | 1.28 | 0.71 | -0.79 | 0.58 | 3.09E-06 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-1250 | 1.57 | 0.53 | -0.49 | 0.76 | 4.29E-05 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-518a-5p | 1.71 | 0.67 | -0.35 | 0.70 | 2.40E-05 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-614 | 1.71 | 0.68 | -0.27 | 0.64 | 1.54E-05 | 1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-654-5p | 3.71 | 0.37 | 1.73 | 0.77 | 7.02E-05 | 1.98 | 3.9 |
| hsa-miR-605 | 3.37 | 1.05 | 1.41 | 1.05 | 2.70E-03 | 1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-1208 | 3.34 | 0.27 | 1.43 | 0.85 | 2.63E-04 | 1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-877* | 4.38 | 0.42 | 2.48 | 0.47 | 2.31E-07 | 1.90 | 3.7 |
| hsa-miR-1303 | 1.37 | 0.56 | -0.52 | 0.89 | 5.85E-04 | 1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-1226* | 5.37 | 0.48 | 3.50 | 0.47 | 4.23E-07 | 1.87 | 3.7 |
| hsa-miR-769-3p | 2.99 | 0.65 | 1.15 | 0.56 | 8.24E-06 | 1.84 | 3.6 |
| hsa-miR-1299 | 4.04 | 0.46 | 2.23 | 0.99 | 1.85E-03 | 1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-640 | 1.16 | 0.46 | -0.65 | 1.02 | 2.56E-03 | 1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-525-5p | 1.81 | 0.50 | 0.01 | 0.51 | 1.99E-06 | 1.80 | 3.5 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FA, FTC, PTC, FVPTC | | NOD 対 FA, FTC, PTC, FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|------|------|---------------------|------|---------------------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-557 | 5.88 | 0.79 | 4.08 | 0.61 | 4.50E-05 | 1.79 | 3.5 |
| hsa-miR-1249 | 5.58 | 0.76 | 3.80 | 0.61 | 4.46E-05 | 1.79 | 3.4 |
| hsa-miR-873 | 2.95 | 0.83 | 1.19 | 1.42 | 2.74E-02 | 1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.17 | 0.43 | 3.43 | 0.55 | 6.89E-06 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-486-3p | 1.82 | 1.02 | 0.08 | 1.13 | 9.91E-03 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-138 | 6.26 | 0.71 | 4.52 | 1.08 | 6.15E-03 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-639 | 0.66 | 0.47 | -1.08 | 0.66 | 7.15E-05 | 1.74 | 3.3 |
| hsa-miR-381 | 3.79 | 1.14 | 2.07 | 1.11 | 1.07E-02 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-125b-1* | 2.79 | 1.31 | 1.08 | 1.20 | 1.86E-02 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-486-5p | 8.26 | 0.71 | 6.56 | 1.31 | 2.17E-02 | 1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-518e* | 1.68 | 0.29 | 0.00 | 0.84 | 7.90E-04 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-584 | 4.03 | 0.50 | 2.35 | 0.94 | 2.51E-03 | 1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-33b* | 3.92 | 0.53 | 2.27 | 0.42 | 9.85E-07 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-1306 | 2.62 | 0.34 | 0.99 | 0.61 | 4.71E-05 | 1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-122 | 1.86 | 1.30 | 0.26 | 0.59 | 7.55E-04 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-1307 | 3.02 | 0.38 | 1.44 | 0.67 | 2.05E-04 | 1.58 | 3.0 |
| hsa-miR-550 | 3.35 | 0.32 | 1.79 | 0.51 | 8.72E-06 | 1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-1285 | 3.03 | 0.59 | 1.48 | 0.65 | 2.53E-04 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-125a-3p | 6.98 | 0.40 | 5.43 | 0.59 | 5.87E-05 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.28 | 0.99 | 1.73 | 0.79 | 2.51E-03 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-214 | 9.06 | 0.45 | 7.52 | 0.91 | 3.71E-03 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-499-5p | 4.99 | 1.73 | 3.45 | 0.78 | 9.19E-03 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-124 | 1.20 | 1.01 | -0.34 | 0.66 | 8.30E-04 | 1.54 | 2.9 |
| hsa-miR-501-3p | 4.28 | 0.24 | 2.76 | 0.52 | 1.21E-05 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-378 | 5.80 | 1.51 | 4.29 | 0.52 | 1.40E-03 | 1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-602 | 3.53 | 0.52 | 2.03 | 0.70 | 6.15E-04 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-135a* | 5.26 | 0.83 | 3.78 | 0.79 | 3.03E-03 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-664* | 6.07 | 0.84 | 4.60 | 0.73 | 1.78E-03 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-760 | 3.96 | 0.39 | 2.49 | 0.85 | 3.25E-03 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-574-5p | 7.17 | 0.65 | 5.71 | 0.58 | 1.87E-04 | 1.46 | 2.8 |
| hsa-miR-193b* | 4.35 | 0.60 | 2.90 | 0.62 | 3.51E-04 | 1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-512-3p | 4.75 | 0.05 | 3.32 | 1.22 | 3.16E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-184 | 2.49 | 0.44 | 1.05 | 1.03 | 1.39E-02 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-1244 | 1.73 | 0.83 | 0.32 | 0.66 | 1.22E-03 | 1.41 | 2.7 |
| hsa-miR-194* | 1.17 | 0.64 | -0.21 | 0.67 | 1.18E-03 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-1275 | 7.77 | 0.53 | 6.39 | 0.83 | 4.85E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-28-3p | 1.74 | 0.21 | 0.41 | 0.66 | 8.18E-04 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-432 | 2.91 | 0.59 | 1.58 | 0.62 | 8.38E-04 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-296-5p | 4.16 | 0.70 | 2.86 | 0.38 | 2.91E-05 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-658 | 0.84 | 0.57 | -0.45 | 0.59 | 6.85E-04 | 1.29 | 2.5 |
| hsa-miR-139-5p | 6.53 | 0.30 | 5.27 | 0.84 | 8.04E-03 | 1.27 | 2.4 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | FA, FTC, PTC, FVPTC | | NOD 対 FA, FTC, PTC, FVPTC | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|---------------------|------|---------------------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-23a* | 4.15 | 0.52 | 2.88 | 0.66 | 1.85E-03 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-1270 | 2.13 | 0.49 | 0.92 | 0.67 | 2.79E-03 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-210 | 6.06 | 0.22 | 4.87 | 1.07 | 4.08E-02 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-612 | 0.15 | 0.90 | -0.98 | 0.52 | 2.36E-03 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-199a-3p | 11.25 | 0.25 | 10.14 | 0.89 | 2.27E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-708 | 2.26 | 0.40 | 1.16 | 0.87 | 2.30E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-378* | 3.57 | 1.66 | 2.49 | 0.48 | 1.82E-02 | 1.08 | 2.1 |
| hsa-miR-10b* | 2.98 | 0.58 | 1.97 | 0.42 | 5.30E-04 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-320a | 8.81 | 0.27 | 7.80 | 0.42 | 1.76E-04 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-1323 | 2.32 | 0.36 | 1.31 | 0.53 | 1.69E-03 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-199a-5p | 9.58 | 0.56 | 8.58 | 0.89 | 4.61E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-152 | 7.41 | 0.49 | 6.44 | 0.89 | 4.95E-02 | 0.97 | 2.0 |
| hsa-miR-99b* | 2.60 | 0.27 | 1.64 | 0.53 | 2.28E-03 | 0.96 | 2.0 |
| hsa-miR-15a* | 0.59 | 0.33 | 1.57 | 0.48 | 8.95E-04 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-15a | 10.12 | 0.45 | 11.14 | 0.61 | 4.92E-03 | -1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-141* | 2.35 | 0.61 | 3.42 | 0.65 | 6.32E-03 | -1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-181a* | 2.91 | 0.38 | 4.02 | 0.79 | 1.30E-02 | -1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-200c* | 0.71 | 0.51 | 1.88 | 0.58 | 1.19E-03 | -1.17 | 2.2 |
| hsa-miR-146a | 6.62 | 0.21 | 7.85 | 0.98 | 2.23E-02 | -1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-34a | 10.54 | 0.23 | 11.79 | 0.50 | 8.70E-05 | -1.24 | 2.4 |
| hsa-miR-21 | 12.93 | 0.34 | 14.39 | 0.95 | 7.19E-03 | -1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-155 | 5.51 | 0.19 | 7.01 | 1.22 | 2.54E-02 | -1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-503 | 3.37 | 0.73 | 4.88 | 1.00 | 9.46E-03 | -1.51 | 2.9 |
| hsa-miR-21* | 4.08 | 0.15 | 5.72 | 0.85 | 1.08E-03 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-182 | 1.45 | 0.76 | 3.09 | 1.41 | 3.61E-02 | -1.64 | 3.1 |
| hsa-miR-96 | 6.74 | 0.37 | 8.38 | 1.11 | 8.80E-03 | -1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.01 | 0.32 | 4.73 | 0.49 | 1.48E-06 | -1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-222 | 6.24 | 0.80 | 8.30 | 1.65 | 2.57E-02 | -2.06 | 4.2 |
| hsa-miR-142-3p | 6.85 | 1.06 | 8.92 | 1.49 | 1.60E-02 | -2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-221* | 4.79 | 0.21 | 7.04 | 1.66 | 1.47E-02 | -2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-1260 | 6.15 | 0.87 | 8.47 | 0.65 | 4.63E-06 | -2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-720 | 9.90 | 0.79 | 12.52 | 0.59 | 1.58E-07 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-221 | 6.58 | 0.33 | 9.22 | 1.65 | 5.23E-03 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-1274b | 8.18 | 0.94 | 10.86 | 0.67 | 1.05E-06 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-1274a | 4.39 | 1.03 | 7.27 | 0.70 | 8.19E-07 | -2.87 | 7.3 |

【 0 2 0 6 】

実施例 3 0 m i R N A 発現のプロファイリングは良性及び前悪性病変（N O D 及び F A ）と濾胞細胞由来の分化型腫瘍（F T C、P T C、F V P T C）とを区別する

本発明者らはさらに、m i R N A の発現レベルが、良性及び前悪性状態の甲状腺と、悪性の甲状腺癌とを区別することができるか否かの決定を試みた。良性過形成結節（N O D ）と前悪性の濾胞腺腫（F A ）試料の m i R N A の発現プロファイルと、悪性甲状腺癌、具体的には分化型甲状腺癌（F T C、P T C、及び F V P T C）の m i R N A の発現プロファイルと比較した。N O D + F A 試料と濾胞細胞由来の腫瘍（F T C、P T C、F V P T C）試料との間では、合計で 1 1 1 種類のヒト m i R N A の発現が有意に異なっていた（ $p < 0.05$ ）。C A N C E R 試料に対して N O D + F A 試料では、これらのうち、3 9 種類の m i R N A の発現レベルが少なくとも 2 倍増加し（L o g 2 差（N O D + F A 対

10

20

30

40

50

CANCER) 1)、21種類のmiRNAの発現レベルが少なくとも2分の1に低下していた(表32)。NOD+FA試料中の発現レベルの平均が高かったmiRNAのうち、hsa-miR-1308の発現が5倍増加し、38種類のmiRNAの発現が2~5倍増加していた。NOD+FA試料中の発現レベルの平均が低かったmiRNAのうち、hsa-let-7i*の発現が少なくとも10分の1に低下し、3種類のmiRNA(hsa-miR-1244及び-1246、及びhsa-let-7i)の発現が5分の1~10分の1に低下し、17種類のmiRNAの発現が2分の1~5分の1に低下していた(表32)。

【0207】

(表32) NOD+FAと濾胞細胞由来の分化型腫瘍(CANCER)との間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。Avg、一群の試料における発現の平均; SD、標準偏差。

| miRNA | NOD+FA | | CANCER | | NOD+FA 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|--------|------|--------|------|-----------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1308 | 8.77 | 1.60 | 7.45 | 1.23 | 1.71E-03 | 2.34 | 5.1 |
| hsa-miR-136 | 2.16 | 0.62 | 2.26 | 0.94 | 4.90E-03 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-135a | 7.67 | 1.01 | 8.21 | 1.15 | 1.22E-03 | 1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-10a* | 0.94 | 1.22 | 0.58 | 0.76 | 8.61E-03 | 1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-1207-5p | 9.71 | 1.88 | 8.57 | 1.72 | 3.45E-02 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-1323 | 1.92 | 0.49 | 1.21 | 1.62 | 2.62E-02 | 1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-1306 | 1.64 | 1.10 | 1.03 | 1.01 | 7.46E-03 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-138-2* | 1.92 | 0.58 | 1.77 | 0.83 | 9.06E-03 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-136* | 1.14 | 1.09 | 1.27 | 0.95 | 2.00E-02 | 1.56 | 2.9 |
| hsa-miR-1290 | 4.31 | 1.31 | 4.23 | 0.81 | 8.30E-03 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-127-5p | -0.41 | 1.43 | -1.08 | 0.99 | 1.64E-02 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-130a | 10.48 | 0.92 | 10.65 | 0.80 | 8.23E-03 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-1 | 6.78 | 2.75 | 5.76 | 1.05 | 4.93E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-137 | -0.18 | 0.63 | 0.52 | 1.13 | 4.82E-02 | 1.41 | 2.7 |
| hsa-let-7a | 14.23 | 0.38 | 14.35 | 0.82 | 1.69E-02 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-130b | 6.42 | 0.86 | 6.42 | 0.72 | 6.38E-03 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-10b* | 2.24 | 0.85 | 2.09 | 0.87 | 2.76E-02 | 1.29 | 2.4 |

10

20

30

| miRNA | NOD+FA | | CANCER | | NOD+FA 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|--------|------|--------|------|-----------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1285 | 2.16 | 1.13 | 1.48 | 0.94 | 1.58E-02 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-129-5p | 1.17 | 1.38 | -0.23 | 0.85 | 3.88E-02 | 1.24 | 2.4 |
| hsa-let-7b | 13.36 | 0.57 | 13.16 | 0.98 | 1.48E-02 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-let-7b* | 1.52 | 0.87 | 1.31 | 0.77 | 8.98E-04 | 1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-1291 | 1.41 | 1.45 | 0.23 | 1.07 | 2.68E-02 | 1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-126 | 12.20 | 0.49 | 11.57 | 0.87 | 2.69E-02 | 1.17 | 2.3 |
| hsa-miR-127-3p | 3.52 | 1.07 | 3.66 | 0.62 | 1.07E-02 | 1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-1238 | 3.54 | 0.55 | 3.65 | 0.61 | 5.72E-03 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-128 | 6.40 | 0.63 | 6.26 | 0.77 | 1.13E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1270 | 1.49 | 0.78 | 0.90 | 0.61 | 2.83E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-1296 | -0.02 | 1.27 | -0.53 | 0.61 | 1.94E-03 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-1299 | 2.88 | 1.46 | 2.33 | 1.04 | 4.88E-02 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-1305 | 6.75 | 0.60 | 7.33 | 0.83 | 4.77E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-132* | 2.56 | 0.50 | 2.98 | 0.62 | 1.75E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-10b | 8.17 | 0.45 | 7.96 | 0.48 | 2.49E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-129-3p | 3.00 | 1.37 | 2.66 | 0.66 | 5.94E-03 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-let-7f | 13.69 | 0.55 | 13.91 | 0.68 | 4.81E-04 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-133a | 4.30 | 2.34 | 3.36 | 0.78 | 5.71E-03 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-132 | 5.58 | 0.64 | 5.88 | 0.46 | 1.18E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-1303 | 0.60 | 1.30 | -0.70 | 0.70 | 3.96E-02 | 1.00 | 2.0 |
| hsa-miR-125b-2* | 4.68 | 0.85 | 4.73 | 0.47 | 4.34E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-1280 | 6.86 | 1.16 | 6.34 | 0.62 | 2.79E-02 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-101 | 8.21 | 0.87 | 8.52 | 0.42 | 2.79E-05 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-let-7g* | 0.00 | 1.12 | -0.98 | 0.99 | 9.69E-03 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-1237 | 2.63 | 0.55 | 2.53 | 0.45 | 4.99E-04 | -1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1260 | 7.30 | 1.30 | 8.55 | 1.28 | 3.90E-02 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-100* | 1.23 | 0.73 | 0.96 | 1.11 | 2.35E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-1288 | 4.99 | 0.45 | 5.42 | 1.31 | 3.45E-02 | -1.18 | 2.3 |
| hsa-miR-1275 | 6.88 | 1.09 | 6.48 | 0.99 | 4.21E-03 | -1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-133b | 7.22 | 2.64 | 6.03 | 0.50 | 6.41E-03 | -1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-126* | 5.95 | 0.84 | 5.36 | 1.13 | 5.54E-03 | -1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-1225-3p | 3.39 | 0.49 | 3.29 | 0.77 | 3.00E-04 | -1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-1225-5p | 9.70 | 1.80 | 8.54 | 0.71 | 4.18E-05 | -1.49 | 2.8 |
| hsa-let-7d* | 1.51 | 0.88 | 0.95 | 1.35 | 1.41E-02 | -1.55 | 2.9 |
| hsa-let-7d | 11.39 | 0.44 | 11.50 | 1.24 | 5.78E-03 | -1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-1227 | 0.71 | 1.17 | 0.12 | 1.53 | 1.13E-02 | -1.81 | 3.5 |
| hsa-miR-1226* | 4.22 | 1.18 | 3.57 | 1.53 | 1.49E-02 | -1.82 | 3.5 |
| hsa-miR-1228 | 4.73 | 0.87 | 4.53 | 1.58 | 3.67E-03 | -2.00 | 4.0 |
| hsa-miR-129* | 2.02 | 0.45 | 1.86 | 2.41 | 3.50E-02 | -2.13 | 4.4 |
| hsa-let-7i | 13.18 | 0.41 | 13.75 | 2.24 | 8.36E-03 | -2.33 | 5.0 |
| hsa-miR-1246 | 7.84 | 1.76 | 7.01 | 1.89 | 5.61E-03 | -2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-1244 | 0.78 | 1.17 | 0.42 | 2.05 | 6.90E-03 | -3.08 | 8.5 |
| hsa-let-7i* | 2.50 | 0.92 | 3.07 | 3.20 | 5.38E-03 | -3.58 | 12.0 |

【 0 2 0 8 】

実施例 3 1 miRNA 発現のプロファイリングは過形成結節 (NOD) と濾胞細胞由来の分化型腫瘍 (FTC、PTC、FVPTC) を区別する

10

20

30

40

50

過形成結節（NOD）試料と濾胞細胞由来の腫瘍（FTC、PTC、FVPTC）試料との間では、合計で291種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた（ $p < 0.05$ ）。NOD試料では、これらのうち180種類のmiRNAの発現レベルが少なくとも2倍増加し（Log2差（NOD対CANCER）1）、30種類のmiRNAの発現レベルが少なくとも2分の1に低下していた（表33）。NOD試料中では、NOD中の発現レベルの平均が高かったmiRNAのうち、hsa-miR-206の発現が20倍増加し、13種類のmiRNA（hsa-miR-92b*、-631、-1202、-1300、-149*、-633、-936、-765、-648、-187*、-934、-1182、及び-198）の発現が10～20倍増加し、45種類のmiRNAの発現が5～10倍増加し、121種類のmiRNAの発現が2～5倍増加していた。NOD中の発現レベルの平均が低かったmiRNAのうち、hsa-miR-146b-5pの発現が少なくとも15分の1低下し、9種類のmiRNA（hsa-miR-1274a、-221、-1274b、-720、-146b-3p、-221*、-222、-142-3p、及び-1260）の発現が5分の1～10分の1に低下し、20種類のmiRNAの発現が2分の1～5分の1に低下していた（表33）。

【0209】

（表33）過形成結節（NOD）と濾胞細胞由来の分化型腫瘍（CANCER）との間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。Avg、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|--------------|-------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-206 | 4.98 | 3.14 | 0.45 | 1.81 | 1.72E-03 | 4.52 | 23.0 |
| hsa-miR-92b* | 2.62 | 0.57 | -1.49 | 0.94 | 3.82E-07 | 4.11 | 17.3 |
| hsa-miR-631 | 3.62 | 0.57 | -0.24 | 1.23 | 1.81E-05 | 3.86 | 14.6 |
| hsa-miR-1202 | 13.40 | 0.83 | 9.60 | 1.47 | 1.63E-04 | 3.80 | 13.9 |
| hsa-miR-1300 | 7.45 | 0.80 | 3.67 | 0.99 | 3.17E-06 | 3.79 | 13.8 |
| hsa-miR-149* | 4.33 | 0.61 | 0.73 | 1.05 | 7.50E-06 | 3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-663 | 8.28 | 0.78 | 4.68 | 1.24 | 5.67E-05 | 3.60 | 12.1 |
| hsa-miR-936 | 4.20 | 0.65 | 0.74 | 1.13 | 2.87E-05 | 3.45 | 11.0 |
| hsa-miR-765 | 6.28 | 0.71 | 2.87 | 1.20 | 6.43E-05 | 3.41 | 10.6 |

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-648 | 3.78 | 0.49 | 0.40 | 1.11 | 2.50E-05 | 3.38 | 10.4 |
| hsa-miR-187* | 4.38 | 0.72 | 1.01 | 0.95 | 7.35E-06 | 3.37 | 10.3 |
| hsa-miR-934 | 1.75 | 0.72 | -1.61 | 0.95 | 7.00E-06 | 3.36 | 10.3 |
| hsa-miR-1182 | 4.41 | 0.79 | 1.06 | 1.08 | 2.99E-05 | 3.35 | 10.2 |
| hsa-miR-198 | 4.55 | 0.67 | 1.21 | 1.23 | 9.58E-05 | 3.34 | 10.1 |
| hsa-miR-7 | 10.64 | 1.81 | 7.39 | 2.27 | 1.89E-02 | 3.25 | 9.5 |
| hsa-miR-1909* | 2.29 | 0.80 | -0.94 | 0.76 | 1.51E-06 | 3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-623 | 4.60 | 0.57 | 1.37 | 1.01 | 1.68E-05 | 3.23 | 9.4 |
| hsa-miR-493 | 2.58 | 0.75 | -0.59 | 0.99 | 2.39E-05 | 3.16 | 9.0 |
| hsa-miR-572 | 7.55 | 1.04 | 4.39 | 0.81 | 7.65E-06 | 3.16 | 8.9 |
| hsa-miR-483-5p | 8.12 | 0.81 | 5.02 | 1.24 | 2.69E-04 | 3.10 | 8.6 |
| hsa-miR-659 | 5.18 | 0.64 | 2.13 | 1.26 | 2.90E-04 | 3.05 | 8.3 |
| hsa-miR-133b | 9.04 | 3.01 | 6.03 | 1.83 | 2.24E-02 | 3.02 | 8.1 |
| hsa-miR-638 | 10.60 | 1.02 | 7.60 | 0.80 | 1.18E-05 | 3.00 | 8.0 |
| hsa-miR-1268 | 9.84 | 1.32 | 6.85 | 0.83 | 4.08E-05 | 2.99 | 8.0 |
| hsa-miR-551b* | 2.37 | 0.66 | -0.59 | 0.85 | 8.60E-06 | 2.97 | 7.8 |
| hsa-miR-150* | 7.14 | 0.71 | 4.19 | 0.94 | 2.89E-05 | 2.95 | 7.7 |
| hsa-miR-1183 | 5.87 | 0.71 | 2.93 | 0.93 | 2.68E-05 | 2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-1915* | 1.92 | 0.55 | -1.02 | 0.87 | 9.74E-06 | 2.94 | 7.7 |
| hsa-miR-1207-5p | 11.48 | 1.07 | 8.57 | 1.04 | 1.63E-04 | 2.91 | 7.5 |
| hsa-miR-1225-5p | 11.44 | 0.97 | 8.54 | 0.95 | 6.63E-05 | 2.90 | 7.5 |
| hsa-miR-1321 | 3.39 | 0.78 | 0.51 | 0.70 | 2.41E-06 | 2.87 | 7.3 |
| hsa-miR-1203 | 2.10 | 0.51 | -0.69 | 0.84 | 1.25E-05 | 2.79 | 6.9 |
| hsa-miR-671-5p | 6.89 | 0.59 | 4.13 | 1.06 | 1.49E-04 | 2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-566 | 2.81 | 0.94 | 0.05 | 0.85 | 3.87E-05 | 2.76 | 6.8 |
| hsa-miR-134 | 7.65 | 0.95 | 4.94 | 1.01 | 2.06E-04 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-1224-5p | 7.25 | 0.67 | 4.54 | 0.85 | 2.73E-05 | 2.70 | 6.5 |
| hsa-miR-1 | 8.39 | 3.41 | 5.76 | 1.51 | 3.46E-02 | 2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-371-5p | 5.79 | 0.48 | 3.16 | 0.87 | 3.03E-05 | 2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-34c-3p | 1.38 | 0.29 | -1.24 | 0.47 | 1.37E-08 | 2.62 | 6.2 |
| hsa-miR-526b | 3.19 | 0.55 | 0.57 | 0.94 | 7.58E-05 | 2.62 | 6.1 |
| hsa-miR-939 | 8.56 | 0.44 | 5.97 | 0.75 | 7.64E-06 | 2.59 | 6.0 |
| hsa-miR-138-1* | 0.99 | 0.50 | -1.57 | 0.74 | 8.42E-06 | 2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-622 | 4.88 | 0.38 | 2.33 | 0.83 | 2.42E-05 | 2.55 | 5.9 |
| hsa-miR-1228* | 1.57 | 0.73 | -0.96 | 0.91 | 1.17E-04 | 2.53 | 5.8 |
| hsa-miR-1471 | 5.18 | 0.39 | 2.69 | 1.02 | 2.40E-04 | 2.49 | 5.6 |
| hsa-miR-601 | 5.25 | 0.55 | 2.78 | 0.88 | 8.16E-05 | 2.47 | 5.5 |
| hsa-miR-133a | 5.79 | 2.96 | 3.36 | 1.29 | 2.46E-02 | 2.44 | 5.4 |
| hsa-miR-940 | 8.55 | 0.72 | 6.12 | 0.62 | 4.69E-06 | 2.43 | 5.4 |
| hsa-miR-498 | 3.42 | 0.51 | 0.99 | 0.61 | 1.95E-06 | 2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-202 | 6.71 | 0.59 | 4.29 | 0.73 | 1.74E-05 | 2.42 | 5.4 |
| hsa-miR-1291 | 2.65 | 0.69 | 0.23 | 1.07 | 6.31E-04 | 2.42 | 5.3 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-1915 | 9.71 | 0.51 | 7.30 | 0.67 | 6.30E-06 | 2.41 | 5.3 |
| hsa-miR-617 | 2.91 | 0.37 | 0.53 | 0.70 | 7.79E-06 | 2.38 | 5.2 |
| hsa-miR-1469 | 3.04 | 0.43 | 0.66 | 1.06 | 5.44E-04 | 2.38 | 5.2 |
| hsa-miR-877 | 4.11 | 0.66 | 1.75 | 1.02 | 5.07E-04 | 2.37 | 5.2 |
| hsa-miR-610 | 4.11 | 0.59 | 1.74 | 0.80 | 5.52E-05 | 2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-129-5p | 2.13 | 0.81 | -0.23 | 1.09 | 1.04E-03 | 2.36 | 5.1 |
| hsa-miR-188-5p | 7.10 | 0.65 | 4.76 | 0.80 | 6.57E-05 | 2.35 | 5.1 |
| hsa-miR-616 | 1.35 | 0.54 | -0.96 | 0.76 | 3.59E-05 | 2.31 | 5.0 |
| hsa-miR-583 | 2.24 | 0.75 | -0.06 | 1.07 | 1.04E-03 | 2.31 | 4.9 |
| hsa-miR-490-3p | 1.40 | 0.41 | -0.90 | 0.73 | 2.16E-05 | 2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-490-5p | 3.04 | 0.32 | 0.74 | 0.62 | 2.64E-06 | 2.30 | 4.9 |
| hsa-miR-422a | 3.29 | 0.36 | 1.01 | 1.05 | 7.08E-04 | 2.28 | 4.9 |
| hsa-miR-1255b | 1.70 | 0.49 | -0.58 | 0.65 | 7.47E-06 | 2.28 | 4.8 |
| hsa-miR-516b | 2.43 | 0.32 | 0.15 | 0.70 | 1.23E-05 | 2.28 | 4.8 |
| hsa-miR-1246 | 9.28 | 1.15 | 7.01 | 1.15 | 3.05E-03 | 2.27 | 4.8 |
| hsa-miR-518c* | 1.90 | 0.53 | -0.36 | 0.62 | 6.04E-06 | 2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-1276 | 1.67 | 0.65 | -0.58 | 0.85 | 1.66E-04 | 2.25 | 4.8 |
| hsa-miR-1180 | 3.19 | 0.43 | 0.95 | 0.88 | 1.78E-04 | 2.25 | 4.7 |
| hsa-miR-204 | 7.87 | 0.45 | 5.63 | 1.72 | 2.22E-02 | 2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-1308 | 9.69 | 0.89 | 7.45 | 0.82 | 2.38E-04 | 2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-370 | 3.45 | 0.51 | 1.23 | 0.86 | 1.79E-04 | 2.23 | 4.7 |
| hsa-miR-921 | 1.34 | 0.52 | -0.88 | 0.78 | 6.77E-05 | 2.22 | 4.7 |
| hsa-miR-662 | 3.23 | 0.23 | 1.03 | 0.46 | 9.15E-08 | 2.21 | 4.6 |
| hsa-miR-424* | 4.99 | 0.68 | 2.79 | 0.89 | 3.49E-04 | 2.20 | 4.6 |
| hsa-miR-873 | 2.95 | 0.83 | 0.76 | 1.15 | 2.81E-03 | 2.19 | 4.6 |
| hsa-miR-302c* | 1.28 | 0.71 | -0.86 | 0.61 | 1.94E-05 | 2.15 | 4.4 |
| hsa-miR-373* | 2.82 | 0.97 | 0.69 | 0.89 | 7.27E-04 | 2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-518a-5p | 1.71 | 0.67 | -0.42 | 0.77 | 1.24E-04 | 2.13 | 4.4 |
| hsa-miR-510 | 1.32 | 0.19 | -0.79 | 0.93 | 4.02E-04 | 2.12 | 4.3 |
| hsa-miR-575 | 9.81 | 0.66 | 7.73 | 0.66 | 4.17E-05 | 2.08 | 4.2 |
| hsa-miR-1303 | 1.37 | 0.56 | -0.70 | 0.57 | 7.72E-06 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-296-3p | 0.00 | 0.65 | -2.06 | 0.51 | 4.33E-06 | 2.07 | 4.2 |
| hsa-miR-605 | 3.37 | 1.05 | 1.33 | 1.04 | 3.26E-03 | 2.04 | 4.1 |
| hsa-miR-1266 | 1.41 | 0.16 | -0.62 | 0.86 | 2.91E-04 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-127-5p | 0.95 | 0.36 | -1.08 | 0.53 | 2.51E-06 | 2.03 | 4.1 |
| hsa-miR-298 | 1.59 | 0.37 | -0.43 | 0.85 | 3.14E-04 | 2.02 | 4.1 |
| hsa-miR-640 | 1.16 | 0.46 | -0.84 | 0.72 | 8.16E-05 | 2.01 | 4.0 |
| hsa-miR-614 | 1.71 | 0.68 | -0.28 | 0.58 | 2.48E-05 | 1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-1250 | 1.57 | 0.53 | -0.42 | 0.58 | 1.49E-05 | 1.99 | 4.0 |
| hsa-miR-630 | 6.48 | 0.60 | 4.52 | 1.29 | 1.02E-02 | 1.96 | 3.9 |
| hsa-miR-654-5p | 3.71 | 0.37 | 1.76 | 0.58 | 1.05E-05 | 1.94 | 3.8 |
| hsa-miR-877* | 4.38 | 0.42 | 2.47 | 0.46 | 1.44E-06 | 1.92 | 3.8 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-138 | 6.26 | 0.71 | 4.34 | 0.98 | 2.39E-03 | 1.91 | 3.8 |
| hsa-miR-769-3p | 2.99 | 0.65 | 1.10 | 0.56 | 2.87E-05 | 1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-557 | 5.88 | 0.79 | 3.99 | 0.66 | 1.74E-04 | 1.89 | 3.7 |
| hsa-miR-199b-5p | 8.91 | 0.21 | 7.03 | 1.36 | 1.60E-02 | 1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-525-5p | 1.81 | 0.50 | -0.04 | 0.47 | 4.07E-06 | 1.86 | 3.6 |
| hsa-miR-1226* | 5.37 | 0.48 | 3.57 | 0.47 | 4.41E-06 | 1.80 | 3.5 |
| hsa-miR-124 | 1.20 | 1.01 | -0.57 | 0.59 | 3.40E-04 | 1.77 | 3.4 |
| hsa-miR-1249 | 5.58 | 0.76 | 3.85 | 0.64 | 2.89E-04 | 1.73 | 3.3 |
| hsa-miR-1299 | 4.04 | 0.46 | 2.33 | 0.89 | 2.16E-03 | 1.72 | 3.3 |
| hsa-miR-541 | 0.61 | 0.40 | -1.10 | 0.61 | 7.79E-05 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-486-5p | 8.26 | 0.71 | 6.55 | 1.16 | 1.42E-02 | 1.71 | 3.3 |
| hsa-miR-1208 | 3.34 | 0.27 | 1.64 | 0.80 | 8.44E-04 | 1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-671-3p | 0.34 | 0.59 | -1.35 | 0.69 | 3.88E-04 | 1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-584 | 4.03 | 0.50 | 2.34 | 1.08 | 8.74E-03 | 1.69 | 3.2 |
| hsa-miR-33b* | 3.92 | 0.53 | 2.24 | 0.40 | 3.59E-06 | 1.68 | 3.2 |
| hsa-miR-639 | 0.66 | 0.47 | -1.00 | 0.67 | 3.30E-04 | 1.65 | 3.1 |
| hsa-miR-1254 | 1.14 | 0.36 | -0.48 | 0.71 | 4.63E-04 | 1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-513a-5p | 5.17 | 0.43 | 3.57 | 0.53 | 4.65E-05 | 1.61 | 3.0 |
| hsa-miR-501-3p | 4.28 | 0.24 | 2.68 | 0.42 | 2.29E-06 | 1.60 | 3.0 |
| hsa-miR-1306 | 2.62 | 0.34 | 1.03 | 0.58 | 8.73E-05 | 1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-122 | 1.86 | 1.30 | 0.29 | 0.67 | 4.08E-03 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-675b | 0.16 | 0.91 | -1.40 | 0.47 | 1.99E-04 | 1.57 | 3.0 |
| hsa-miR-486-3p | 1.82 | 1.02 | 0.26 | 0.91 | 9.11E-03 | 1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-1307 | 3.02 | 0.38 | 1.46 | 0.53 | 5.61E-05 | 1.56 | 3.0 |
| hsa-miR-1285 | 3.03 | 0.59 | 1.48 | 0.55 | 1.61E-04 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-381 | 3.79 | 1.14 | 2.24 | 1.10 | 2.59E-02 | 1.55 | 2.9 |
| hsa-miR-125b-1* | 2.79 | 1.31 | 1.27 | 1.02 | 2.43E-02 | 1.53 | 2.9 |
| hsa-miR-139-5p | 6.53 | 0.30 | 5.03 | 0.77 | 1.68E-03 | 1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-516a-5p | 3.28 | 0.99 | 1.77 | 0.89 | 9.99E-03 | 1.51 | 2.8 |
| hsa-miR-664* | 6.07 | 0.84 | 4.57 | 0.67 | 1.70E-03 | 1.50 | 2.8 |
| hsa-miR-220c | 0.55 | 0.18 | -0.94 | 0.53 | 5.27E-05 | 1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-518c* | 1.68 | 0.29 | 0.19 | 0.67 | 6.11E-04 | 1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-602 | 3.53 | 0.52 | 2.05 | 0.77 | 2.59E-03 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-550 | 3.35 | 0.32 | 1.87 | 0.47 | 2.57E-05 | 1.48 | 2.8 |
| hsa-miR-194* | 1.17 | 0.64 | -0.30 | 0.46 | 8.51E-05 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-499-5p | 4.99 | 1.73 | 3.53 | 0.78 | 2.26E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-125a-3p | 6.98 | 0.40 | 5.52 | 0.52 | 9.98E-05 | 1.46 | 2.7 |
| hsa-miR-378 | 5.80 | 1.51 | 4.35 | 0.40 | 3.42E-03 | 1.45 | 2.7 |
| hsa-miR-193b* | 4.35 | 0.60 | 2.92 | 0.41 | 4.05E-05 | 1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-512-3p | 4.75 | 0.05 | 3.35 | 1.10 | 2.41E-02 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-135b* | 0.11 | 0.63 | -1.28 | 0.64 | 1.36E-03 | 1.40 | 2.6 |
| hsa-miR-885-3p | 0.33 | 0.38 | -1.05 | 0.65 | 1.01E-03 | 1.38 | 2.6 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|------------------|-------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-28-3p | 1.74 | 0.21 | 0.37 | 0.70 | 1.44E-03 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-214 | 9.06 | 0.45 | 7.69 | 0.92 | 1.19E-02 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-886-5p | -0.11 | 0.91 | -1.48 | 0.59 | 2.23E-03 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-520a-5p | 0.68 | 0.37 | -0.68 | 0.56 | 3.30E-04 | 1.37 | 2.6 |
| hsa-miR-611 | -0.08 | 0.42 | -1.43 | 0.57 | 4.58E-04 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-574-5p | 7.17 | 0.65 | 5.82 | 0.52 | 4.89E-04 | 1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-331-5p | 0.48 | 0.50 | -0.87 | 0.72 | 3.18E-03 | 1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-760 | 3.96 | 0.39 | 2.61 | 0.87 | 9.16E-03 | 1.34 | 2.5 |
| hsa-miR-1304 | 0.10 | 0.85 | -1.23 | 0.57 | 1.78E-03 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-658 | 0.84 | 0.57 | -0.48 | 0.52 | 4.12E-04 | 1.33 | 2.5 |
| hsa-miR-135a* | 5.26 | 0.83 | 3.95 | 0.83 | 1.32E-02 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-708 | 2.26 | 0.40 | 0.96 | 0.78 | 5.73E-03 | 1.31 | 2.5 |
| hsa-miR-1244 | 1.73 | 0.83 | 0.42 | 0.61 | 2.85E-03 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-451 | 14.59 | 0.58 | 13.29 | 1.10 | 3.99E-02 | 1.30 | 2.5 |
| hsa-miR-1275 | 7.77 | 0.53 | 6.48 | 0.84 | 1.06E-02 | 1.29 | 2.4 |
| hsa-miR-296-5p | 4.16 | 0.70 | 2.88 | 0.40 | 2.25E-04 | 1.27 | 2.4 |
| hsa-miR-219-2-3p | -0.14 | 0.75 | -1.40 | 0.35 | 1.56E-04 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-432 | 2.91 | 0.59 | 1.66 | 0.63 | 2.59E-03 | 1.25 | 2.4 |
| hsa-miR-1270 | 2.13 | 0.49 | 0.90 | 0.73 | 6.53E-03 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-938 | -0.36 | 0.55 | -1.59 | 0.49 | 4.82E-04 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-184 | 2.49 | 0.44 | 1.26 | 1.10 | 4.77E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-miR-1322 | 0.07 | 0.89 | -1.15 | 0.46 | 1.45E-03 | 1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-195* | 1.70 | 0.31 | 0.49 | 0.84 | 1.39E-02 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-595 | 1.47 | 0.36 | 0.27 | 0.61 | 1.87E-03 | 1.20 | 2.3 |
| hsa-miR-612 | 0.15 | 0.90 | -1.04 | 0.45 | 1.85E-03 | 1.19 | 2.3 |
| hsa-miR-145 | 10.36 | 0.25 | 9.21 | 0.68 | 4.88E-03 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-920 | -0.31 | 0.71 | -1.45 | 0.75 | 1.57E-02 | 1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-604 | 1.03 | 0.47 | -0.09 | 0.71 | 9.28E-03 | 1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-665 | 4.11 | 0.23 | 3.00 | 0.86 | 2.37E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-300 | -0.08 | 0.53 | -1.19 | 0.65 | 6.59E-03 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-1323 | 2.32 | 0.36 | 1.21 | 0.56 | 1.99E-03 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-378* | 3.57 | 1.66 | 2.47 | 0.45 | 3.28E-02 | 1.10 | 2.1 |
| hsa-miR-193a-5p | 5.79 | 0.54 | 4.70 | 0.64 | 7.04E-03 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-152 | 7.41 | 0.49 | 6.32 | 0.84 | 2.72E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-1470 | 0.88 | 0.44 | -0.21 | 0.75 | 1.51E-02 | 1.09 | 2.1 |
| hsa-miR-363 | 6.07 | 0.52 | 5.01 | 0.94 | 4.73E-02 | 1.07 | 2.1 |
| hsa-miR-18a* | 0.03 | 0.53 | -1.02 | 0.54 | 3.38E-03 | 1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-23a* | 4.15 | 0.52 | 3.10 | 0.42 | 7.25E-04 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-508-5p | -0.04 | 0.96 | -1.09 | 0.40 | 4.24E-03 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-1247 | -0.30 | 0.85 | -1.34 | 0.79 | 3.59E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-596 | -0.35 | 0.80 | -1.37 | 0.83 | 4.33E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-887 | 3.67 | 0.29 | 2.67 | 0.51 | 1.91E-03 | 1.00 | 2.0 |

10

20

30

40

| miRNA | NOD | | CANCER | | NOD 対 CANCER | | 倍率変化 |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------|-------|------|
| | Avg | STD | Avg | STD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-99b* | 2.60 | 0.27 | 1.61 | 0.50 | 1.72E-03 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-513a-3p | 0.56 | 0.52 | -0.43 | 0.64 | 1.19E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-567 | 0.38 | 0.82 | -0.60 | 0.49 | 7.32E-03 | 0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-222* | -0.97 | 0.32 | 0.06 | 0.65 | 7.78E-03 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-34a* | 3.35 | 0.11 | 4.39 | 0.34 | 2.71E-05 | -1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-15a* | 0.59 | 0.33 | 1.65 | 0.43 | 3.58E-04 | -1.06 | 2.1 |
| hsa-miR-200c* | 0.71 | 0.51 | 1.83 | 0.44 | 4.76E-04 | -1.12 | 2.2 |
| hsa-miR-181a* | 2.91 | 0.38 | 4.04 | 0.59 | 2.55E-03 | -1.13 | 2.2 |
| hsa-miR-141* | 2.35 | 0.61 | 3.56 | 0.51 | 9.62E-04 | -1.22 | 2.3 |
| hsa-miR-15a | 10.12 | 0.45 | 11.38 | 0.42 | 8.40E-05 | -1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-34a | 10.54 | 0.23 | 11.89 | 0.46 | 4.37E-05 | -1.35 | 2.6 |
| hsa-miR-542-3p | 4.58 | 0.36 | 6.01 | 1.31 | 4.97E-02 | -1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-146a | 6.62 | 0.21 | 8.05 | 0.99 | 1.21E-02 | -1.43 | 2.7 |
| hsa-miR-181a-2* | 3.55 | 0.49 | 5.02 | 1.17 | 2.85E-02 | -1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-424 | 8.49 | 0.39 | 9.98 | 1.13 | 2.10E-02 | -1.49 | 2.8 |
| hsa-miR-450a | 3.72 | 0.63 | 5.23 | 1.28 | 3.88E-02 | -1.51 | 2.9 |
| hsa-miR-96 | 6.74 | 0.37 | 8.33 | 1.20 | 2.12E-02 | -1.59 | 3.0 |
| hsa-miR-155 | 5.51 | 0.19 | 7.21 | 1.11 | 8.65E-03 | -1.70 | 3.2 |
| hsa-miR-503 | 3.37 | 0.73 | 5.12 | 0.99 | 4.93E-03 | -1.75 | 3.4 |
| hsa-miR-21 | 12.93 | 0.34 | 14.69 | 0.77 | 4.84E-04 | -1.76 | 3.4 |
| hsa-miR-29b-1* | 3.01 | 0.32 | 4.86 | 0.45 | 1.05E-06 | -1.85 | 3.6 |
| hsa-miR-142-5p | 3.80 | 0.94 | 5.68 | 1.35 | 1.99E-02 | -1.88 | 3.7 |
| hsa-miR-21* | 4.08 | 0.15 | 6.02 | 0.71 | 7.31E-05 | -1.93 | 3.8 |
| hsa-miR-1260 | 6.15 | 0.87 | 8.55 | 0.65 | 1.60E-05 | -2.40 | 5.3 |
| hsa-miR-142-3p | 6.85 | 1.06 | 9.26 | 1.24 | 2.86E-03 | -2.42 | 5.3 |
| hsa-miR-222 | 6.24 | 0.80 | 8.72 | 1.58 | 8.77E-03 | -2.48 | 5.6 |
| hsa-miR-221* | 4.79 | 0.21 | 7.36 | 1.53 | 4.70E-03 | -2.57 | 5.9 |
| hsa-miR-146b-3p | -1.31 | 0.37 | 1.33 | 2.24 | 3.56E-02 | -2.63 | 6.2 |
| hsa-miR-720 | 9.90 | 0.79 | 12.58 | 0.50 | 3.13E-07 | -2.68 | 6.4 |
| hsa-miR-1274b | 8.18 | 0.94 | 11.00 | 0.60 | 1.61E-06 | -2.82 | 7.0 |
| hsa-miR-221 | 6.58 | 0.33 | 9.47 | 1.53 | 2.08E-03 | -2.89 | 7.4 |
| hsa-miR-1274a | 4.39 | 1.03 | 7.38 | 0.67 | 2.84E-06 | -2.99 | 7.9 |
| hsa-miR-146b-5p | 7.29 | 0.77 | 11.33 | 3.20 | 2.62E-02 | -4.03 | 16.4 |

【 0 2 1 0 】

実施例 3 2 miRNA発現のプロファイリングは濾胞腺腫（FA）と濾胞細胞由来の分化型腫瘍（FTC、PTC、FVPTC）を区別する

濾胞腺腫試料と濾胞細胞由来の腫瘍（FTC、PTC、FVPTC）試料との間では、合計で94種類のヒトmiRNAの発現が有意に異なっていた（ $p < 0.05$ ）。FA試料では、これらのうち、19種類のmiRNAの発現レベルが2～5倍高かった（Log2差（FA対CANCER）1）。加えて、13種類のmiRNAの発現レベルがFA試料では少なくとも2分の1に低下していた（表34）。FA試料では、これらのうち、5種類のmiRNA（hsa-miR-31、-31*、-200a、-200b、及び-429）の発現が8分の1～20分の1に低下し、8種類のmiRNAの発現が2分の1～5分の1に低下していた（表34）。

【 0 2 1 1 】

（表34）濾胞腺腫と濾胞細胞由来の分化型腫瘍（CANCER）との間で発現に有意な差のあるマイクロRNA。Avg、一群の試料における発現の平均；SD、標準偏差。

| miRNA | CANCER | | FA | | FA 対 CANCER | | 倍率変化 |
|----------------|--------|------|-------|------|-------------|-------|------|
| | Avg | SD | Avg | SD | t検定 | Log2差 | |
| hsa-miR-885-5p | 0.15 | 0.95 | 2.39 | 2.44 | 8.50E-03 | 2.24 | 4.7 |
| hsa-miR-873 | 0.76 | 1.15 | 2.39 | 1.52 | 2.22E-02 | 1.63 | 3.1 |
| hsa-miR-668 | -1.29 | 0.62 | 0.18 | 1.71 | 1.11E-02 | 1.47 | 2.8 |
| hsa-miR-554 | -1.86 | 0.30 | -0.48 | 1.09 | 3.07E-04 | 1.38 | 2.6 |
| hsa-miR-10a | 6.76 | 0.85 | 8.12 | 1.89 | 4.06E-02 | 1.36 | 2.6 |
| hsa-miR-1227 | 0.12 | 0.66 | 1.40 | 1.09 | 5.85E-03 | 1.28 | 2.4 |
| hsa-miR-220a | -1.15 | 0.69 | 0.11 | 1.16 | 9.35E-03 | 1.26 | 2.4 |
| hsa-miR-1910 | -1.68 | 0.48 | -0.46 | 2.07 | 4.53E-02 | 1.23 | 2.3 |
| hsa-let-7g* | -0.98 | 0.49 | 0.23 | 1.47 | 1.22E-02 | 1.21 | 2.3 |
| hsa-miR-671-3p | -1.35 | 0.69 | -0.25 | 1.10 | 1.72E-02 | 1.11 | 2.2 |
| hsa-miR-1247 | -1.34 | 0.79 | -0.29 | 0.97 | 2.80E-02 | 1.05 | 2.1 |
| hsa-miR-637 | -1.17 | 0.39 | -0.13 | 1.32 | 1.37E-02 | 1.04 | 2.1 |
| hsa-miR-1204 | -1.05 | 0.49 | -0.02 | 1.48 | 2.94E-02 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-1468 | -1.84 | 0.59 | -0.81 | 1.29 | 2.64E-02 | 1.03 | 2.0 |
| hsa-miR-371-3p | -0.16 | 0.67 | 0.85 | 1.16 | 2.79E-02 | 1.02 | 2.0 |
| hsa-miR-411* | -1.36 | 0.40 | -0.35 | 1.61 | 3.71E-02 | 1.01 | 2.0 |
| hsa-miR-483-3p | 0.57 | 0.65 | 1.57 | 0.99 | 2.03E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-517a | -0.40 | 0.54 | 0.59 | 1.11 | 1.63E-02 | 0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-595 | 0.27 | 0.61 | 1.24 | 1.14 | 2.73E-02 | 0.96 | 2.0 |
| hsa-miR-1255b | -0.58 | 0.65 | -1.55 | 1.06 | 2.52E-02 | -0.98 | 2.0 |
| hsa-miR-556-5p | 0.05 | 0.34 | -0.94 | 0.91 | 2.30E-03 | -0.99 | 2.0 |
| hsa-miR-21* | 6.02 | 0.71 | 4.88 | 0.62 | 5.84E-03 | -1.14 | 2.2 |
| hsa-miR-21 | 14.69 | 0.77 | 13.53 | 0.95 | 1.47E-02 | -1.16 | 2.2 |
| hsa-miR-449a | 3.24 | 0.86 | 1.92 | 0.60 | 6.16E-03 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-424 | 9.98 | 1.13 | 8.66 | 1.27 | 4.37E-02 | -1.32 | 2.5 |
| hsa-miR-200a* | 3.81 | 1.75 | 1.73 | 1.73 | 3.45E-02 | -2.09 | 4.2 |
| hsa-miR-200b* | 4.18 | 1.76 | 2.08 | 2.15 | 4.39E-02 | -2.11 | 4.3 |
| hsa-miR-429 | 7.50 | 2.05 | 4.35 | 3.00 | 1.82E-02 | -3.14 | 8.8 |
| hsa-miR-200b | 10.12 | 2.06 | 6.77 | 3.16 | 1.45E-02 | -3.35 | 10.2 |
| hsa-miR-200a | 8.67 | 1.95 | 5.20 | 3.08 | 9.08E-03 | -3.47 | 11.1 |
| hsa-miR-31* | 6.98 | 1.89 | 3.33 | 3.40 | 7.99E-03 | -3.66 | 12.6 |
| hsa-miR-31 | 8.45 | 2.05 | 4.50 | 3.49 | 6.91E-03 | -3.95 | 15.5 |

【 0 2 1 2 】

実施例 3 3 発現に差があったmiRNAのQRT-PCR解析

正常な甲状腺組織と病気になっている甲状腺組織の8種類のサブグループ間で、発現に最も共通して差があった33種類のmiRNAについてqRT-PCR反応を行った。TaqMan (登録商標) マイクロRNAアッセイ法 (アプライドバイオシステムズ、フォスターシティー、カリフォルニア、米国) を使用し、製造業者の説明に従ってqRT-PCR反応を実施した。反応液には一反応当たり5ngのトータルRNAを加え、7900HT FastリアルタイムPCRシステム (アプライドバイオシステムズ) でインキュベートした。qRT-PCRにおいても、miRNAのマイクロアレイ発現解析で最初に評価した、31人の患者試料について解析した。加えて、11人の患者の甲状腺試料 (NOD 1人、FA 2人、膨大性FA 1人、PTC 4人、FVPTC 1人、膨大性FTC 1人、及び橋本甲状腺炎 (Hash) 1人) の独立したセットについてもqRT-PCRで解析した。42種類の甲状腺試料について得られたqRT-PCRの生データを表35に示す。qRT-PCRのデータを用いて、2つの解析を行った。本発明者らはまず、NOD試料中とFA試料中でのmiR-206及びmiR-1300 (図2A

10

20

30

40

50

）について示したように、異なる試料群間においてそれぞれ個別のm i R N Aの発現レベルを比較した。これらの実験に関しては、8種類の試料サブグループ間での発現レベルが非常に類似していたm i R - 1 9 1を標準としてm i R N Aの発現レベルを正規化した。次に本発明者らは、2種類の試料群間における発現が逆方向であった2種類のm i R N A間（すなわち、一方の発現は増加し、もう一方の発現が低下していたm i R N A間）の発現の差を決定した。この型の評価では正規化が必要とされず、特定の2種類の試料群間の違いが大きくなる。甲状腺結節と甲状腺の濾胞細胞由来の新生物（F A、F T C、P T C、及びF V P T C）を区別するm i R N Aに関する2種類のm i R N A間の発現の違いの例を、図2 B及び図3 A～Cに示す。突然変異及び遺伝子の再編成が甲状腺癌の病理発生に重要なため、A s u r a g e nのL u m i n e x - b a s e d R e s e a r c hアッセイ法を使用し、甲状腺癌によく見られるDNAの変異（B R A F V 6 0 0 E、N R A S、H R A S、及びK R A S）又は転座（R E T / P T C 1及び3、並びにP A X 8 / P P A R）の有無について42種類の試料を解析した。

10

【0213】

試料の変異状態にかかわらず試料を正確に分類したということが重要である（図3）。m i R N Aの発現レベルの相対差は、アレイデータとq R T - P C Rデータの両方で全体的に非常に類似しており、このことは2つのプラットフォームの間に非常に良い相関があることを示している。

【0214】

（表35）42個の甲状腺試料中の33種類のm i R N Aの発現に関するQ R T - P C Rデータ

20

10

20

30

40

| | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|----------|------|------|
| miR-96 | 31.6 | 31.5 | 31.4 | 31.5 | 28.8 | 28.6 | 28.7 | 28.7 | 28.9 |
| miR-934 | 39.1 | 40.0 | 40.0 | 36.6 | 37.3 | 38.2 | 33.6 | 28.7 | 39.1 |
| miR-92b* | 31.4 | 31.1 | 30.8 | 30.7 | 30.8 | 32.2 | 30.4 | 28.7 | 30.7 |
| miR-885-5p | 31.4 | 32.1 | 31.2 | 26.7 | 35.3 | 26.4 | 32.0 | 28.7 | 26.3 |
| miR-720 | 22.1 | 23.7 | 22.5 | 19.9 | 21.4 | 19.1 | 19.0 | 28.7 | 19.5 |
| miR-631 | 32.9 | 31.9 | 31.8 | 32.5 | 33.7 | 33.1 | 34.4 | 28.7 | 33.6 |
| miR-551b | 33.4 | 32.5 | 32.2 | 32.7 | 29.7 | 40.0 | 29.6 | 28.7 | 34.2 |
| miR-513c | 36.0 | 34.6 | 36.6 | 35.8 | 35.2 | 38.6 | 33.7 | 28.7 | 34.7 |
| miR-429 | 25.3 | 24.4 | 24.5 | 24.8 | 23.7 | 30.2 | 32.0 | 28.7 | 28.3 |
| miR-375 | 29.4 | 27.4 | 26.2 | 24.5 | 27.2 | 31.5 | 25.5 | 28.7 | 30.0 |
| miR-31* | 25.9 | 25.5 | 26.3 | 29.6 | 31.4 | 35.2 | 23.2 | 28.7 | 25.7 |
| miR-31 | 22.2 | 22.1 | 23.1 | 25.9 | 27.1 | 29.4 | 40.0 | 28.7 | 40.0 |
| miR-222* | 31.3 | 31.7 | 31.0 | 31.3 | 30.9 | 27.8 | 26.3 | 28.7 | 27.7 |
| miR-222 | 20.1 | 20.2 | 20.4 | 20.5 | 21.9 | 18.3 | 17.4 | 19.8 | 20.0 |
| miR-221* | 30.8 | 31.1 | 30.6 | 31.2 | 31.8 | 28.9 | 27.3 | 30.3 | 28.4 |
| miR-221 | 24.9 | 25.0 | 24.6 | 24.5 | 25.7 | 20.5 | 20.9 | 23.0 | 21.8 |
| miR-22 | 26.4 | 26.4 | 26.4 | 26.2 | 27.3 | 26.6 | 26.1 | 26.7 | 26.0 |
| miR-206 | 28.5 | 27.7 | 27.4 | 20.2 | 32.8 | 33.5 | 32.0 | 30.3 | 34.9 |
| miR-200b* | 26.6 | 26.3 | 26.5 | 27.2 | 25.2 | 33.0 | 34.1 | 27.4 | 31.3 |
| miR-200b | 21.8 | 21.6 | 21.6 | 21.8 | 20.8 | 24.8 | 24.4 | 23.2 | 25.4 |
| miR-200a* | 28.6 | 28.3 | 28.4 | 29.1 | 27.5 | 33.8 | 34.4 | 30.0 | 32.8 |
| miR-200a | 23.8 | 23.6 | 23.7 | 24.2 | 23.1 | 30.7 | 31.5 | 25.4 | 28.3 |
| miR-187* | 36.7 | 36.2 | 35.3 | 36.6 | 36.7 | 37.3 | 34.9 | 39.3 | 37.3 |
| miR-187 | 32.3 | 31.7 | 32.8 | 31.4 | 30.5 | 32.3 | 25.8 | 30.7 | 32.7 |
| miR-182 | 26.4 | 26.9 | 26.3 | 26.1 | 25.1 | 23.4 | 24.6 | 25.8 | 25.0 |
| miR-146b-5p | 23.1 | 22.5 | 22.6 | 22.1 | 24.0 | 23.1 | 18.1 | 22.1 | 21.6 |
| miR-146b-3p | 31.1 | 30.2 | 30.6 | 30.4 | 32.9 | 31.2 | 26.1 | 30.2 | 28.7 |
| miR-133b | 27.7 | 27.0 | 26.5 | 21.4 | 28.8 | 30.6 | 26.9 | 28.2 | 30.2 |
| miR-1300 | 26.9 | 27.3 | 25.7 | 25.5 | 29.6 | 28.7 | 27.7 | 30.4 | 29.8 |
| miR-1274b | 18.1 | 20.1 | 18.7 | 16.4 | 18.5 | 16.2 | 16.1 | 17.8 | 16.6 |
| miR-1274a | 20.4 | 22.5 | 21.0 | 18.6 | 20.4 | 17.4 | 17.7 | 19.7 | 18.3 |
| miR-1202 | 26.3 | 26.4 | 25.7 | 26.9 | 28.2 | 27.9 | 27.1 | 28.4 | 27.4 |
| miR-1182 | 35.9 | 34.9 | 34.8 | 36.4 | 37.6 | 37.6 | 39.0 | 36.7 | 36.5 |
| miR-191 | 20.6 | 20.3 | 20.6 | 20.7 | 20.7 | 20.5 | 20.7 | 20.5 | 21.3 |
| miR-24 | 19.3 | 19.2 | 19.0 | 19.1 | 18.5 | 19.8 | 18.4 | 28.7 | 19.6 |
| miR-16 | 17.9 | 18.2 | 17.9 | 17.3 | 18.2 | 17.5 | 17.3 | 18.1 | 18.0 |
| 変異状況* | | | | | | | RET/PTC3 | | |
| 組織学的診断 | NOD | NOD | NOD | NOD | FA | FA | FA | FA | FA |
| 試料 | 9 | 7 | 12 | 21 | 4 | 13 | 15 | 17 | 22 |

10

20

30

40

| | | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|----------|--------|--------|----------|------|
| miR-96 | 30.6 | 30.7 | 30.3 | 30.2 | 29.8 | 28.2 | 31.1 | 30.2 | 31.5 | 26.4 |
| miR-934 | 34.3 | 35.6 | 32.7 | 35.8 | 34.4 | 35.4 | 33.7 | 34.6 | 34.2 | 38.7 |
| miR-92b* | 30.9 | 30.7 | 29.7 | 30.6 | 30.4 | 31.4 | 30.6 | 31.5 | 30.6 | 31.9 |
| miR-885-5p | 31.9 | 31.8 | 32.4 | 31.6 | 31.1 | 32.2 | 29.3 | 33.1 | 31.1 | 31.6 |
| miR-720 | 21.2 | 19.0 | 20.6 | 20.9 | 20.5 | 20.1 | 20.0 | 18.6 | 20.2 | 19.4 |
| miR-631 | 33.5 | 33.9 | 32.9 | 33.6 | 33.7 | 33.6 | 33.9 | 33.4 | 33.4 | 32.8 |
| miR-551b | 29.1 | 29.1 | 28.9 | 27.9 | 28.2 | 29.2 | 28.3 | 31.0 | 29.4 | 34.1 |
| miR-513c | 35.2 | 31.1 | 34.1 | 32.9 | 39.6 | 32.3 | 34.2 | 33.8 | 34.0 | 32.6 |
| miR-429 | 23.3 | 23.2 | 23.5 | 22.6 | 24.5 | 22.4 | 22.3 | 24.0 | 23.6 | 21.3 |
| miR-375 | 24.5 | 25.0 | 23.8 | 22.9 | 25.1 | 25.7 | 22.4 | 25.1 | 24.4 | 17.1 |
| miR-31* | 24.6 | 22.8 | 25.0 | 23.5 | 23.2 | 22.9 | 24.2 | 23.1 | 24.2 | 30.0 |
| miR-31 | 20.7 | 19.2 | 21.0 | 20.0 | 19.4 | 19.3 | 20.9 | 19.4 | 20.7 | 25.5 |
| miR-222* | 27.6 | 26.8 | 27.2 | 26.1 | 27.2 | 25.9 | 27.4 | 26.5 | 27.7 | 29.0 |
| miR-222 | 17.6 | 17.2 | 17.2 | 15.8 | 16.5 | 16.5 | 17.6 | 17.2 | 18.4 | 18.7 |
| miR-221* | 28.6 | 27.7 | 28.0 | 26.4 | 27.5 | 27.2 | 27.4 | 28.0 | 29.6 | 30.5 |
| miR-221 | 22.3 | 21.6 | 22.2 | 20.2 | 21.7 | 20.6 | 21.2 | 21.0 | 22.6 | 23.2 |
| miR-22 | 27.6 | 26.8 | 27.4 | 27.1 | 27.3 | 27.0 | 26.7 | 27.2 | 27.3 | 27.4 |
| miR-206 | 32.9 | 31.9 | 32.4 | 33.8 | 32.6 | 33.2 | 24.2 | 33.0 | 28.5 | 30.8 |
| miR-200b* | 25.7 | 25.2 | 25.5 | 24.7 | 26.4 | 24.7 | 24.7 | 25.8 | 25.5 | 24.5 |
| miR-200b | 20.8 | 20.2 | 20.4 | 19.8 | 21.2 | 20.1 | 19.7 | 21.4 | 21.1 | 19.6 |
| miR-200a* | 27.5 | 26.7 | 27.2 | 26.5 | 27.6 | 26.6 | 26.2 | 27.9 | 27.4 | 26.3 |
| miR-200a | 23.1 | 22.3 | 22.8 | 21.7 | 23.4 | 22.0 | 21.5 | 23.7 | 23.1 | 21.3 |
| miR-187* | 38.7 | 34.1 | 36.3 | 37.5 | 37.1 | 35.6 | 36.8 | 35.1 | 36.7 | 37.0 |
| miR-187 | 29.4 | 26.0 | 31.9 | 30.0 | 31.5 | 27.3 | 31.5 | 27.3 | 30.4 | 30.0 |
| miR-182 | 25.5 | 25.7 | 25.9 | 25.9 | 24.9 | 23.4 | 26.3 | 25.3 | 26.6 | 22.1 |
| miR-146b-5p | 16.5 | 16.7 | 16.6 | 15.2 | 16.3 | 16.8 | 15.8 | 18.2 | 18.9 | 21.8 |
| miR-146b-3p | 24.8 | 25.0 | 24.3 | 22.8 | 24.7 | 25.3 | 23.7 | 25.7 | 26.1 | 30.4 |
| miR-133b | 31.7 | 29.6 | 26.9 | 30.5 | 30.1 | 28.3 | 24.2 | 28.4 | 27.6 | 30.1 |
| miR-1300 | 29.3 | 28.9 | 28.7 | 29.4 | 28.9 | 30.5 | 28.4 | 27.9 | 28.2 | 29.3 |
| miR-1274b | 18.4 | 16.8 | 17.6 | 18.1 | 17.7 | 18.1 | 17.3 | 15.7 | 17.0 | 16.3 |
| miR-1274a | 19.7 | 18.4 | 19.0 | 19.6 | 19.0 | 19.5 | 19.2 | 17.5 | 18.7 | 18.0 |
| miR-1202 | 27.9 | 28.2 | 27.7 | 27.8 | 28.4 | 28.1 | 27.6 | 28.3 | 27.2 | 27.0 |
| miR-1182 | 37.4 | 35.7 | 35.2 | 37.1 | 36.5 | 37.4 | 37.9 | 35.4 | 36.1 | 35.6 |
| miR-191 | 20.7 | 20.3 | 20.9 | 20.3 | 20.0 | 20.6 | 20.3 | 20.8 | 20.9 | 20.2 |
| miR-24 | 19.5 | 19.0 | 19.4 | 18.6 | 18.5 | 18.5 | 18.5 | 18.7 | 19.2 | 18.4 |
| miR-16 | 17.4 | 16.9 | 17.6 | 17.3 | 16.8 | 17.0 | 17.4 | 17.6 | 17.3 | 17.7 |
| 差異状況* | BRAF | BRAF | BRAF | BRAF | BRAF | RET/PTC3 | BRAF | | RET/PTC1 | |
| 組織学的診断 | PTC | PTC | PTC | PTC | PTC | FV/PTC | FV/PTC | FV/PTC | FV/PTC | MTC |
| 試料 | ∞ | 10 | 11 | 20 | 24 | 30 | 30 | 30 | 30 | 10 |

10

20

30

40

| | | | | | | | | | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| miR-96 | 27.4 | 26.8 | 29.2 | 31.1 | 30.1 | 28.3 | 30.1 | 30.6 | 31.2 | 30.8 |
| miR-934 | 39.6 | 38.0 | 35.2 | 39.7 | 35.5 | 39.7 | 38.6 | 40.0 | 38.1 | 39.5 |
| miR-92b* | 30.1 | 30.6 | 31.7 | 32.2 | 31.2 | 31.0 | 32.6 | 32.0 | 31.5 | 30.8 |
| miR-885-5p | 28.7 | 31.1 | 28.3 | 34.6 | 32.1 | 29.3 | 32.1 | 29.7 | 26.5 | 30.8 |
| miR-720 | 19.7 | 20.2 | 18.7 | 21.0 | 19.6 | 19.6 | 19.0 | 18.2 | 21.0 | 21.3 |
| miR-631 | 33.4 | 32.3 | 33.6 | 34.8 | 32.7 | 35.0 | 34.6 | 33.2 | 32.5 | 33.9 |
| miR-551b | 35.3 | 34.9 | 34.1 | 33.5 | 33.3 | 34.6 | 34.2 | 35.4 | 33.8 | 32.9 |
| miR-513c | 35.0 | 39.4 | 38.5 | 37.4 | 40.0 | 40.0 | 38.4 | 35.1 | 38.7 | 35.0 |
| miR-429 | 22.1 | 21.9 | 26.2 | 25.4 | 28.1 | 30.6 | 24.9 | 32.8 | 23.9 | 23.6 |
| miR-375 | 17.0 | 17.2 | 26.2 | 28.2 | 29.7 | 32.3 | 30.4 | 29.0 | 27.5 | 26.6 |
| miR-31* | 32.9 | 27.1 | 27.1 | 28.3 | 24.7 | 28.8 | 28.1 | 27.6 | 26.8 | 26.1 |
| miR-31 | 29.1 | 23.8 | 23.4 | 24.6 | 21.3 | 24.9 | 24.6 | 24.5 | 23.4 | 22.8 |
| miR-222* | 28.4 | 27.7 | 28.3 | 27.2 | 30.0 | 27.1 | 30.8 | 30.9 | 31.9 | 31.0 |
| miR-222 | 18.7 | 18.9 | 19.3 | 17.7 | 21.1 | 18.7 | 21.8 | 20.3 | 21.1 | 21.4 |
| miR-221* | 29.2 | 28.8 | 29.5 | 28.1 | 31.5 | 29.1 | 32.4 | 32.7 | 32.5 | 32.4 |
| miR-221 | 21.2 | 21.4 | 21.9 | 21.0 | 25.6 | 21.3 | 26.3 | 25.0 | 25.6 | 26.4 |
| miR-22 | 26.1 | 26.7 | 26.1 | 27.7 | 28.2 | 25.8 | 26.3 | 27.1 | 26.7 | 27.2 |
| miR-206 | 34.7 | 30.6 | 34.6 | 33.3 | 31.8 | 35.4 | 32.2 | 33.2 | 21.6 | 28.0 |
| miR-200b* | 25.3 | 24.5 | 28.1 | 27.9 | 30.3 | 32.3 | 27.8 | 33.6 | 26.3 | 25.5 |
| miR-200b | 20.5 | 19.8 | 23.1 | 22.7 | 24.5 | 24.6 | 22.3 | 29.1 | 21.4 | 21.1 |
| miR-200a* | 27.2 | 26.3 | 30.7 | 29.9 | 32.4 | 34.5 | 29.4 | 37.2 | 28.1 | 27.9 |
| miR-200a | 21.6 | 21.4 | 25.7 | 24.9 | 28.0 | 29.9 | 24.3 | 31.6 | 23.6 | 23.5 |
| miR-187* | 33.1 | 35.4 | 35.9 | 38.7 | 37.9 | 32.6 | 37.2 | 35.4 | 37.7 | 38.4 |
| miR-187 | 25.5 | 30.5 | 29.7 | 31.4 | 31.8 | 24.9 | 30.7 | 27.2 | 32.7 | 30.9 |
| miR-182 | 23.5 | 23.0 | 24.3 | 26.2 | 25.3 | 23.1 | 26.0 | 26.6 | 26.8 | 26.4 |
| miR-146b-5p | 24.3 | 23.0 | 23.1 | 23.0 | 20.5 | 24.4 | 23.4 | 21.1 | 23.4 | 23.1 |
| miR-146b-3p | 32.8 | 30.4 | 30.7 | 30.7 | 28.9 | 33.0 | 31.1 | 29.5 | 32.1 | 32.7 |
| miR-133b | 31.7 | 28.1 | 29.7 | 30.2 | 31.0 | 32.5 | 28.1 | 31.8 | 21.1 | 27.2 |
| miR-1300 | 29.6 | 27.9 | 28.7 | 29.7 | 28.8 | 30.3 | 29.2 | 28.0 | 26.7 | 29.5 |
| miR-1274b | 16.8 | 16.0 | 15.5 | 17.3 | 16.7 | 17.0 | 16.1 | 15.5 | 16.9 | 17.5 |
| miR-1274a | 18.9 | 17.6 | 17.0 | 19.6 | 17.8 | 19.1 | 18.1 | 16.6 | 18.3 | 19.4 |
| miR-1202 | 28.8 | 26.1 | 28.3 | 29.3 | 27.5 | 29.2 | 27.7 | 27.1 | 27.0 | 27.6 |
| miR-1182 | 37.9 | 34.6 | 37.3 | 37.0 | 36.3 | 39.1 | 39.2 | 35.7 | 35.5 | 37.2 |
| miR-191 | 20.9 | 20.1 | 20.9 | 21.6 | 21.5 | 21.2 | 21.0 | 20.6 | 20.8 | 20.5 |
| miR-24 | 18.9 | 18.2 | 19.9 | 19.4 | 20.4 | 19.4 | 19.9 | 19.2 | 19.3 | 18.9 |
| miR-16 | 17.6 | 17.2 | 17.8 | 18.3 | 17.9 | 17.9 | 17.4 | 17.9 | 17.8 | 17.6 |
| 変異状況* | | | | | | | | | | |
| 組織学的診断 | MTC | MTC | FTC | FTC | FTC | FTC | FTC | ATC | NOR | NOR |
| 試料 | 2 [∞] | 2 ⁶ | 1 [∞] | 2 ⁶ | 3 ⁰ | 3 ¹ | 3 ⁴ | 2 ⁹ | 1 [—] | 3 [—] |

10

20

30

40

| | | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|-------------|--------------|------|------|-------|------|------|
| miR-96 | 30.7 | 32.4 | 36.2 | 36.6 | 33.2 | 33.4 | 29.7 | 33.0 | 35.1 | 35.0 |
| miR-934 | 36.3 | 39.5 | 39.7 | 40.0 | 40.0 | 39.7 | 39.6 | 40.0 | 40.0 | 36.9 |
| miR-92b* | 30.2 | 31.2 | 33.8 | 36.3 | 36.3 | 34.4 | 34.6 | 35.2 | 35.9 | 33.5 |
| miR-885-5p | 30.7 | 32.0 | 32.9 | 36.6 | 35.8 | 35.2 | 26.7 | 38.2 | 33.8 | 36.3 |
| miR-720 | 20.6 | 21.0 | 25.7 | 21.5 | 22.3 | 23.4 | 20.6 | 22.4 | 21.7 | 21.4 |
| miR-631 | 32.6 | 33.5 | 32.9 | 34.7 | 35.5 | 33.4 | 35.4 | 35.4 | 35.3 | 33.6 |
| miR-551b | 32.6 | 33.3 | 36.3 | 36.9 | 31.0 | 32.9 | 40.0 | 38.7 | 34.1 | 33.3 |
| miR-513c | 38.6 | 40.0 | 39.8 | 40.0 | 39.9 | 40.0 | 40.0 | 38.7 | 38.2 | 40.0 |
| miR-429 | 23.2 | 23.9 | 26.5 | 27.9 | 26.2 | 26.9 | 33.6 | 26.9 | 26.9 | 25.5 |
| miR-375 | 24.3 | 26.8 | 27.0 | 33.4 | 32.6 | 31.1 | 33.3 | 31.8 | 28.3 | 26.4 |
| miR-31* | 26.7 | 25.4 | 28.2 | 30.1 | 34.4 | 30.2 | 34.8 | 35.6 | 27.4 | 25.5 |
| miR-31 | 22.9 | 22.2 | 24.7 | 25.7 | 30.8 | 26.5 | 30.1 | 32.6 | 23.7 | 21.4 |
| miR-222* | 29.7 | 29.2 | 34.3 | 32.8 | 31.1 | 29.8 | 29.9 | 33.6 | 30.1 | 28.8 |
| miR-222 | 20.6 | 21.4 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| miR-221* | 31.2 | 31.6 | 35.5 | 35.2 | 33.8 | 31.7 | 33.8 | 40.0 | 32.1 | 31.5 |
| miR-221 | 25.6 | 25.0 | 28.9 | 29.4 | 27.1 | 25.4 | 24.4 | 30.6 | 25.7 | 25.4 |
| miR-22 | 26.8 | 27.4 | 30.1 | 31.5 | 31.1 | 30.5 | 29.8 | 30.0 | 30.6 | 32.1 |
| miR-206 | 29.3 | 31.0 | 26.7 | 37.4 | 35.1 | 35.5 | 36.8 | 37.9 | 36.2 | 36.2 |
| miR-200b* | 25.3 | 26.2 | 29.3 | 31.8 | 29.8 | 30.5 | 35.2 | 31.1 | 29.9 | 27.7 |
| miR-200b | 20.8 | 21.1 | 23.2 | 25.1 | 23.4 | 23.9 | 26.1 | 26.2 | 23.6 | 22.2 |
| miR-200a* | 27.5 | 27.9 | 31.2 | 33.7 | 31.6 | 32.2 | 38.7 | 33.0 | 31.7 | 29.8 |
| miR-200a | 22.9 | 23.2 | 26.2 | 27.8 | 26.1 | 26.6 | 32.9 | 26.6 | 26.6 | 24.9 |
| miR-187* | 39.0 | 38.5 | 36.4 | 38.6 | 38.8 | 37.0 | 38.7 | 39.1 | 39.1 | 37.3 |
| miR-187 | 29.1 | 32.5 | 35.1 | 35.8 | 34.7 | 36.2 | 32.0 | 37.5 | 33.0 | 34.1 |
| miR-182 | 26.2 | 27.5 | 29.0 | 28.1 | 27.0 | 26.0 | 23.0 | 29.7 | 27.7 | 28.6 |
| miR-146b-5p | 21.5 | 23.3 | 24.5 | 22.4 | 26.1 | 23.1 | 26.5 | 30.2 | 19.3 | 17.5 |
| miR-146b-3p | 30.5 | 31.2 | 34.4 | 32.8 | 35.6 | 32.8 | 36.2 | 37.6 | 28.9 | 27.0 |
| miR-133b | 27.4 | 28.1 | 28.1 | 33.7 | 28.0 | 34.2 | 34.6 | 31.4 | 32.3 | 33.6 |
| miR-1300 | 28.5 | 27.8 | 30.2 | 32.8 | 33.2 | 32.7 | 32.5 | 30.5 | 31.9 | 30.9 |
| miR-1274b | 17.3 | 18.6 | 21.8 | 18.6 | 18.6 | 20.4 | 17.5 | 18.8 | 18.5 | 18.7 |
| miR-1274a | 18.8 | 21.2 | 23.9 | 21.8 | 21.2 | 23.5 | 21.1 | 21.7 | 21.0 | 20.9 |
| miR-1202 | 27.7 | 28.5 | 27.8 | 29.9 | 29.6 | 28.5 | 30.3 | 28.5 | 30.4 | 28.6 |
| miR-1182 | 35.0 | 37.1 | 36.6 | 40.0 | 37.2 | 37.0 | 40.0 | 38.5 | 40.0 | 36.2 |
| miR-191 | 20.1 | 20.3 | 22.5 | 23.4 | 22.4 | 23.4 | 23.4 | 26.8 | 23.0 | 23.0 |
| miR-24 | 18.8 | 19.0 | 21.9 | 22.1 | 23.1 | 22.4 | 21.9 | 24.0 | 21.9 | 21.8 |
| miR-16 | 17.1 | 17.7 | 21.3 | 21.3 | 20.9 | 20.4 | 21.2 | 22.2 | 20.5 | 20.1 |
| 変異状況* | | | | | | | | | BRAF | BRAF |
| 組織学的診断 | NOR | NOR | NOD | Hashimoto's | oncocytic FA | FA | FA | FVPTC | PTC | PTC |
| 試料 | 5 | 4 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 |

10

20

| | | | | | |
|-------------|------|------|--------------|------|------|
| miR-96 | 36.3 | 35.9 | 30.5 | 40.0 | 37.4 |
| miR-934 | 37.6 | 40.0 | 39.5 | 40.0 | 40.0 |
| miR-92b* | 34.3 | 32.7 | 34.7 | 39.9 | 39.5 |
| miR-885-5p | 33.7 | 34.3 | 35.0 | 40.0 | 40.0 |
| miR-720 | 22.9 | 22.5 | 20.9 | 35.7 | 33.6 |
| miR-631 | 34.2 | 33.6 | 33.9 | 40.0 | 40.0 |
| miR-551b | 33.2 | 32.4 | 39.1 | 40.0 | 40.0 |
| miR-513c | 38.0 | 35.5 | 34.0 | 40.0 | 40.0 |
| miR-429 | 26.2 | 25.7 | 25.5 | 40.0 | 40.0 |
| miR-375 | 26.1 | 25.5 | 25.4 | 40.0 | 40.0 |
| miR-31* | 26.8 | 24.3 | 32.6 | 40.0 | 40.0 |
| miR-31 | 22.9 | 21.0 | 29.4 | 40.0 | 40.0 |
| miR-222* | 30.8 | 28.2 | 34.3 | 40.0 | 40.0 |
| miR-222 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 39.6 |
| miR-221* | 32.1 | 31.4 | 38.6 | 40.0 | 40.0 |
| miR-221 | 25.0 | 24.0 | 30.6 | 39.7 | 40.0 |
| miR-22 | 30.8 | 30.7 | 30.8 | 40.0 | 38.7 |
| miR-206 | 30.7 | 34.4 | 35.5 | 39.5 | 38.2 |
| miR-200b* | 29.3 | 29.0 | 28.3 | 40.0 | 40.0 |
| miR-200b | 23.4 | 22.9 | 22.3 | 40.0 | 40.0 |
| miR-200a* | 31.3 | 30.3 | 30.6 | 40.0 | 34.4 |
| miR-200a | 26.3 | 25.7 | 25.1 | 40.0 | 40.0 |
| miR-187* | 38.8 | 37.3 | 38.1 | 39.3 | 40.0 |
| miR-187 | 33.5 | 31.5 | 34.3 | 40.0 | 40.0 |
| miR-182 | 28.4 | 28.7 | 24.7 | 40.0 | 40.0 |
| miR-146b-5p | 18.5 | 17.1 | 23.6 | 40.0 | 40.0 |
| miR-146b-3p | 28.1 | 26.1 | 32.7 | 40.0 | 40.0 |
| miR-133b | 31.2 | 31.9 | 30.8 | 40.0 | 40.0 |
| miR-1300 | 31.9 | 31.6 | 35.6 | 40.0 | 39.7 |
| miR-1274b | 19.3 | 19.1 | 18.3 | 34.4 | 32.7 |
| miR-1274a | 21.9 | 21.5 | 21.1 | 39.4 | 34.5 |
| miR-1202 | 29.7 | 28.4 | 29.2 | 35.3 | 34.6 |
| miR-1182 | 36.8 | 39.5 | 36.6 | 40.0 | 40.0 |
| miR-191 | 22.8 | 22.5 | 22.0 | 40.0 | 39.1 |
| miR-24 | 21.6 | 21.0 | 23.4 | 40.0 | 39.2 |
| miR-16 | 20.6 | 20.5 | 21.5 | 40.0 | 38.4 |
| 変異状況* | | BRAF | | | |
| 組織学的診断 | PTC | PTC | oncocyte FTC | | |
| 試料 | 4 ♀ | 4 ♀ | 4 ♂ | NTC | NTC |

【 0 2 1 5 】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に示した説明の例となる手順の詳細又は捕捉となる他の詳細を提供する範囲において、参照することにより具体的に組み込まれる。

30

米国特許第4,659,774号
米国特許第4,682,195号
米国特許第4,683,202号
米国特許第4,704,362号
米国特許第4,816,571号
米国特許第4,959,463号
米国特許第5,141,813号
米国特許第5,143,854号
米国特許第5,202,231号
米国特許第5,221,619号
米国特許第5,223,618号
米国特許第5,242,974号
米国特許第5,264,566号
米国特許第5,288,644号
米国特許第5,324,633号
米国特許第5,384,261号
米国特許第5,405,783号
米国特許第5,411,876号
米国特許第5,412,087号
米国特許第5,413,924号
米国特許第5,424,186号
米国特許第5,428,148号
米国特許第5,429,807号
米国特許第5,432,049号
米国特許第5,436,327号
米国特許第5,445,934号
米国特許第5,468,613号
米国特許第5,470,710号
米国特許第5,470,967号

10

20

30

| | |
|-----------------|----|
| 米国特許第5,472,672号 | |
| 米国特許第5,480,980号 | |
| 米国特許第5,492,806号 | |
| 米国特許第5,503,980号 | |
| 米国特許第5,510,270号 | |
| 米国特許第5,525,464号 | |
| 米国特許第5,527,681号 | |
| 米国特許第5,529,756号 | 10 |
| 米国特許第5,532,128号 | |
| 米国特許第5,545,531号 | |
| 米国特許第5,547,839号 | |
| 米国特許第5,550,044号 | |
| 米国特許第5,554,501号 | |
| 米国特許第5,554,744号 | |
| 米国特許第5,556,752号 | 20 |
| 米国特許第5,561,071号 | |
| 米国特許第5,571,639号 | |
| 米国特許第5,574,146号 | |
| 米国特許第5,580,726号 | |
| 米国特許第5,580,732号 | |
| 米国特許第5,583,013号 | |
| 米国特許第5,593,839号 | |
| 米国特許第5,599,672号 | 30 |
| 米国特許第5,599,695号 | |
| 米国特許第5,602,244号 | |
| 米国特許第5,610,287号 | |
| 米国特許第5,624,711号 | |
| 米国特許第5,631,134号 | |
| 米国特許第5,639,603号 | |
| 米国特許第5,645,897号 | 40 |
| 米国特許第5,654,413号 | |
| 米国特許第5,658,734号 | |
| 米国特許第5,661,028号 | |
| 米国特許第5,665,547号 | |

| | |
|---|----|
| 米国特許第 5,667,972 号 | |
| 米国特許第 5,695,940 号 | |
| 米国特許第 5,700,637 号 | |
| 米国特許第 5,705,629 号 | |
| 米国特許第 5,744,305 号 | |
| 米国特許第 5,800,992 号 | |
| 米国特許第 5,807,522 号 | |
| 米国特許第 5,830,645 号 | 10 |
| 米国特許第 5,837,196 号 | |
| 米国特許第 5,847,219 号 | |
| 米国特許第 5,871,928 号 | |
| 米国特許第 5,876,932 号 | |
| 米国特許第 5,886,165 号 | |
| 米国特許第 5,919,626 号 | |
| 米国特許第 5,985,619 号 | 20 |
| 米国特許第 6,004,755 号 | |
| 米国特許第 6,087,102 号 | |
| 米国特許第 6,368,799 号 | |
| 米国特許第 6,383,749 号 | |
| 米国特許第 6,403,341 号 | |
| 米国特許第 6,617,112 号 | |
| 米国特許第 6,638,717 号 | 30 |
| 米国特許第 6,720,138 号 | |
| 米国特許第 6,723,509 号 | |
| 米国特許出願第 10/667,126 号 | |
| 米国特許出願第 11/141,707 号 | |
| 米国特許出願第 11/273,640 号 | |
| 米国特許出願第 11/567,082 号 | |
| 米国特許出願第 11/857,948 号 | |
| 米国特許出願第 60/869,295 号 | 40 |
| Andersen <i>et al.</i> , <i>Cancer Res.</i> , 64(15):5245-5250, 2004 | |
| Carrington and Ambros, <i>Science</i> , 301(5631):336-338, 2003 | |
| Chen <i>et al.</i> <i>Mol. Endocrinol.</i> , 19:441-458, 2005 | |
| Cummins <i>et al.</i> , In: <i>IRT: Nucleosides and nucleosides</i> , La Jolla CA, 72, 1996 | |

- Denli *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 28:196, 2003
- Didenko, *Biotechniques*, 31(5):1106-16, 1118, 1120-1, 2001
- Emptage *et al.*, *Neuron*, 29(1):197-208, 2001
- EP 266,032
- EP 373 203
- EP 785 280
- EP 799 897
- Froehler *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 14(13):5399-5407, 1986 10
- Griffey *et al.*, *J. Mass Spectrom*, 32(3):305-13, 1997
- Griffiths-Jones *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 34:D140-D144, 2006
- Huber *et al.*, *Bioinformatics*, 18(S1):S96-S104, 2002
- Itakura and Riggs, *Science*, 209:1401-1405, 1980
- Klostermeier and Millar, *Biopolymers*, 61(3):159-79, 2001-2002
- Lee *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1582:175-177, 2002
- Olsen *et al.*, *Dev. Biol.*, 216:671, 1999 20
- PCT 出願 WO 0138580
- PCT 出願 WO 0168255
- PCT 出願 WO 03020898
- PCT 出願 WO 03022421
- PCT 出願 WO 03023058
- PCT 出願 WO 03029485
- PCT 出願 WO 03040410 30
- PCT 出願 WO 03053586
- PCT 出願 WO 03066906
- PCT 出願 WO 03067217
- PCT 出願 WO 03076928
- PCT 出願 WO 03087297
- PCT 出願 WO 03091426
- PCT 出願 WO 03093810
- PCT 出願 WO 03100012 40
- PCT 出願 WO 03100448A1
- PCT 出願 WO 04020085
- PCT 出願 WO 04027093
- PCT 出願 WO 09923256

PCT 出願 WO 09936760

PCT 出願 WO 93/17126

PCT 出願 WO 95/11995

PCT 出願 WO 95/21265

PCT 出願 WO 95/21944

PCT 出願 WO 95/35505

PCT 出願 WO 96/31622

PCT 出願 WO 97/10365

PCT 出願 WO 97/27317

PCT 出願 WO 97/43450

PCT 出願 WO 99/35505

Sambrook *et al.*, In: *DNA microarrays: a Molecular Cloning Manual*, Cold Spring Harbor
Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2003

Sambrook *et al.*, In: *Molecular cloning: a Laboratory Manual*, 2nd Ed., Cold Spring Harbor
Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989

Sambrook *et al.*, In: *Molecular cloning: a Laboratory Manual*, 3rd Ed., Cold Spring Harbor
Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001

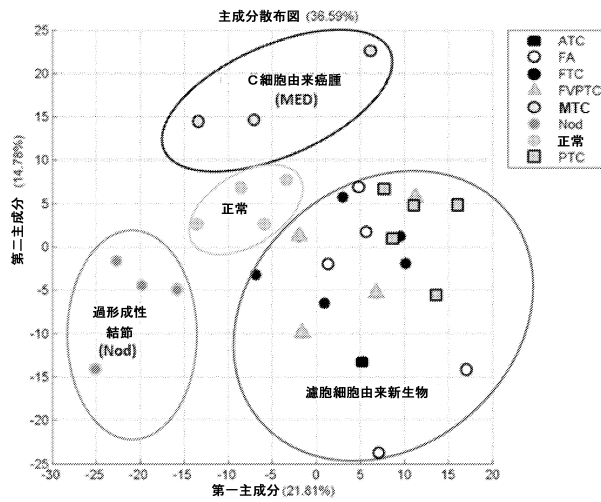
Seggerson *et al.*, *Dev. Biol.*, 243:215, 2002

英国特許第 8 803 000 号

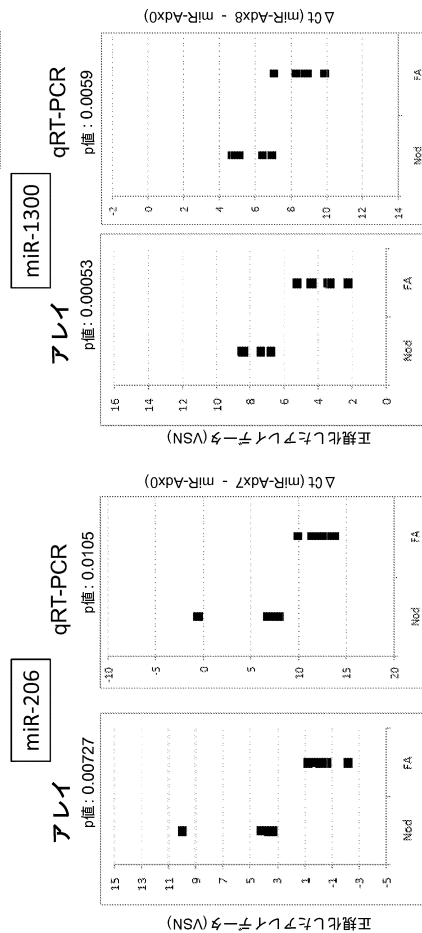
10

20

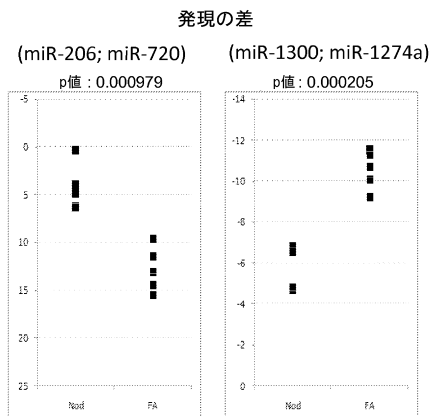
【図 1】



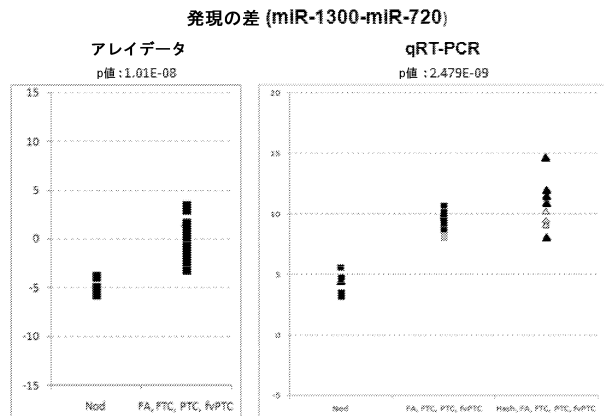
【図 2 A】



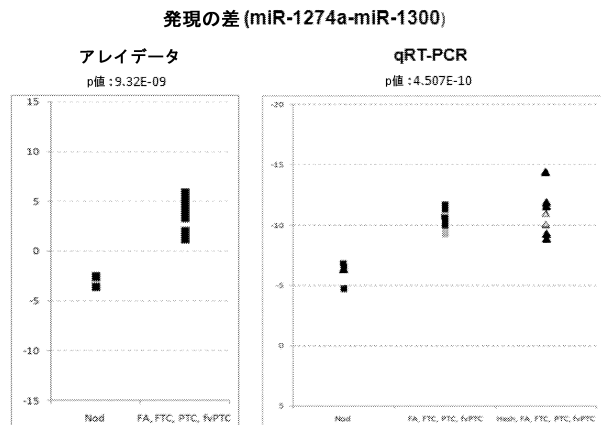
【図 2 B】



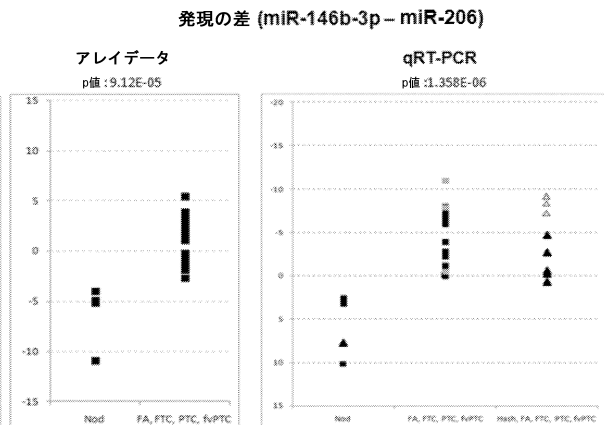
【図 3 B】



【図 3 A】



【図 3 C】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 G 0 1 N 33/552 (2006.01) G 0 1 N 33/552
 G 0 1 N 33/553 (2006.01) G 0 1 N 33/553

(74)代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ボーデノン ホイブレグチェ シルヴィー
 アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート 2 1 5 0 スイート
 1 0 0 アシュラジェン インコーポレイテッド内

(72)発明者 ショードハリー アシシュ
 アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート 2 1 5 0 スイート
 1 0 0 アシュラジェン インコーポレイテッド内

審査官 布川 莉奈

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 2 5 5 4 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 6 2 9 1 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 3 2 4 8 (W O , A 1)
 Oncogene, 2010 Jul 22, 29, p. 4237-44, Epub 2010 May 24
 Br J Cancer., 2010 Jan 19, 102(2), p. 376-82, Epub 2009 Dec 22
 Endocr J., 2010, 57(1), p. 81-6, Epub 2009 Oct 23
 Cancer Sci., 2008 Feb, 99(2), p. 280-6, Epub 2008 Jan 14
 Proc Natl Acad Sci U S A., 2005 Dec 27, 102(52), p. 19075-80, Epub 2005 Dec 19

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 Q 1 / 0 0 - 3 / 0 0
 C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 P u b M e d
 C A p l u s / B I O S I S (S T N)