The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Clinicopathological Significance of Leucine-Rich α2-Glycoprotein-1 in Sera of Patients With Pancreatic Cancer
Author(s)	古川, 健太
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50475
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	古川 健太
論文題名 Title	Clinicopathological Significance of Leucine-Rich α2-Glycoprotein-1 in Sera of Patients With Pancreatic Cancer (膵癌患者における血清LRG-1値の臨床病理学的意義の検討)

論文内容の要旨

〔目 的 (Purpose)〕

膵癌は予後不良な疾患として知られており、その原因として、現時点では外科切除以外に根治を期待できる治療法が開発されていないこと、また早期診断が困難であるため画像診断で膵臓に腫瘍が見つかったときには局所進行ないしは遠隔転移のため手術適応外となる頻度が高いことが挙げられる。このため、膵癌の早期診断に役立つバイオマーカーの開発が求められている。膵癌検出のためのマーカーとしては糖鎖抗原としてCA19-9、DUPAN-2などが、また糖鎖以外の抗原ではCEAが主として日常診療で利用されているが、いずれも早期膵癌の検出には有用ではない。Leucine-rich α2-glycoprotein-1 (以下、LRG-1) は、当初は炎症性蛋白質として同定されたが、様々な癌種においてバイオマーカーとなることが近年報告されている。Kakisakaらは2007年に膵癌患者の血漿中で上昇する蛋白質として2次元電気泳動を用いた解析からLRG-1を同定し、血中LRG-1値が健常人と比較して高値であると報告しているが、臨床病期や膵病理組織との関連性については明らかにされていない。本論文では、膵癌患者における血清LRG-1値のバイオマーカーとしての有用性について検討することを目的として研究計画を立案した。

〔方 法 (Methods)〕

大阪大学医学部附属病院、大垣市民病院、および大阪厚生年金病院においてインフォームドコンセントの得られた124例の膵癌患者血清を使用した。対照群としては35人の慢性膵炎患者ならびに144人の健常人血清を用い、ELISA法にて血清LRG-1値の測定を行った。また、大阪大学医学部附属病院での手術症例を用いて免疫組織化学染色を行い、膵癌組織におけるLRG-1発現について解析を行った。

〔成 績 (Results)〕

膵癌患者における血清LRG-1値 (7.99 ± 5.07 μg/ml) は、慢性膵炎患者 (4.96 ± 2.11 μg/ml) および健常人 (3.51 ± 1.42 μg/ml) の値と比較し有意に上昇していた (P<0.001)。膵癌患者においては臨床病期の進行とともに血清LRG-1値が上昇していたが、StageⅡとⅢおよびⅢとⅣの間には有意差は認めなかった。また、リンパ節転移陽性例 (9.23±4.68 μg/ml) では陰性例 (6.51 ± 4.69 μg/ml) と比較して有意に血清LRG-1値の上昇を認めた (P<0.001) が、遠隔転移の有無では有意な差を認めなかった。ROC解析を行うと、血清LRG-1値は既存の膵癌バイオマーカーである血清CA19-9値と併用することで、LRG-1単独 (AUC 0.850) およびCA19-9単独 (AUC 0.869) よりもやや高いAUCを示した (AUC 0.881)。免疫組織化学染色により、膵癌症例全例で膵癌細胞膜にLRG-1が存在することが確認されたが、非癌組織においては膵管細胞などでの染色は確認されなかった。また、血清LRG-1値と組織の染色強度の間には相関は認めなかった。

〔考察 ならびに 総括 (Discussion / Conclusion)〕

本研究結果より、膵癌細胞から産生されたLRG-1が何らかのプロテアーゼで切断されて血中に分泌されている可能性が考えられ、膵癌に伴って随伴する炎症に由来するものではないと考えられた。臨床病期との相関がStageⅡとⅢおよびⅢとⅣの間で差が見られなかったことから、CEAのように必ずしも膵癌の転移先の臓器でLRG-1が多く産生するものではないのかもしれない。

本研究では、膵癌における血清LRG-1値は、診断的バイオマーカーとして有用であることを証明した。LRG-1は多くの癌で上昇するため、今後LRG-1の糖鎖解析を簡便に行える方法が開発されれば、より膵癌特異的なバイオマーカーとなりうる可能性がある。また、LRG-1が膵癌細胞の膜に多く発現していることから、LRG-1を治療標的とした新規治療法の開発にもつながる可能性も示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　古川　健太

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	土岐祐一郎
	副　査	大阪大学教授	竹原徹郎
	副　査	大阪大学教授	野口眞三郎

論文審査の結果の要旨

膵癌は早期発見が難しいことで知られ、その診断の助けとなる診断マーカーの開発が望まれている。本研究では膵癌に対する新規バイオマーカーとして、近年いくつかの癌種において上昇することが報告されているLRG-1という物質に着目しその有用性について検討したものである。研究は膵癌患者血清と、対照として健常人および慢性膵炎患者の血清を用いて血清LRG-1値の測定を行い、また切除検体を用いてその発現の検討を行った。

その結果、膵癌患者では対照群と比較して有意に血清LRG-1値が上昇していたが、膵癌患者における臨床病期との相関は認めなかった。また、ROC解析にてCA19-9と組み合わせることで高いAUCを示し、高い診断能を有することを確認した。切除検体における発現では、膵癌患者全例でLRG-1の発現を認めた。

本研究結果より、LRG-1の膵癌診断マーカーとしての有用性が確認され、今後糖鎖解析などが進めばより膵癌特異的なバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

以上、膵癌の新規バイオマーカーとしてのLRG-1に着目した本研究は、癌研究における新たな知見と考えられ、学位に値すると考える。