OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression level of CXCL7 in peripheral blood cells is a potential biomarker for the diagnosis of renal cell carcinoma
Author(s)	木内, 利郎
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69442
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　木内　利郎

	（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	野々村 祝夫
	副　査　大阪大学教授	猪阪 善隆
	副　査　大阪大学教授	下井 辰一

論文審査の結果の要旨

本論文は腎癌の新規バイオマーカーを同定することを目的とし、腎癌患者、健常者から末梢血を採取し、マイクロアレイ法を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。その中で*CXCL7*遺伝子に着目し、PCR法にて多検体を用いて検証したところ、腎癌患者において健常者に比し有意に発現上昇しており、腎癌の診断に有用であった。また病勢の進行に伴って*CXCL7*の発現は上昇しており、小径腎癌患者においても健常者に比し発現が上昇していた。多変量解析を行ったところ、末梢血液細胞における*CXCL7*の発現上昇は独立した腎癌の診断予測因子であり、*CXCL7*高発現群は有意に予後不良であった。また原発巣の摘除前後の*CXCL7*の発現を比較したところ、有意に発現低下を認めた。以上より末梢血液細胞における*CXCL7*の発現は腎癌の新規診断バイオマーカーになりうることを報告した。この研究成果は博士（医学）の学位授与に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	木内　利郎
論文題名 Title	Expression level of *CXCL7* in peripheral blood cells is a potential biomarker for the diagnosis of renal cell carcinoma （末梢血液細胞における*CXCL7*の発現は腎癌の新規診断バイオマーカーになりうる）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

現在、確立された腎癌の診断バイオマーカーは存在しない。本研究では末梢血液細胞の遺伝子発現解析を行うことで、腎癌患者において特異的に発現変化する遺伝子群を探索し、腎癌の新規血液バイオマーカーを同定することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

腎癌患者（n = 12）、健常者（n = 12）からPAXgene® Blood RNA systemを用いて採血、RNAの抽出を行った。マイクロアレイ法を用いた網羅的遺伝子発現解析により腎癌患者の末梢血細胞において発現変化をきたす遺伝子を探索し、候補となる15遺伝子を選定した。マイクロアレイ法を行った24症例において、15遺伝子の発現変化が、定量的PCR法でもマイクロアレイ法と概ね同様の結果が得られることを確認した。この中でROC曲線解析にて最も診断予測能が高かった*CXCL7*に着目した。*CXCL7*の診断予測能について多検体（n = 180）を用いて検証したところ、腎癌患者において健常者に比し有意に発現上昇しており、腎癌の診断に有用であった（ROC曲線解析: AUC = 0.722）。また病勢の進行に伴って*CXCL7*の発現は上昇しており、pT1aの小径腎癌患者においても健常者に比し発現が有意に上昇していた（$P < 0.01$）。多変量解析を行ったところ、末梢血液細胞における*CXCL7*の発現上昇は独立した腎癌の診断予測因子であった（ロジスティック回帰分析、$P < 0.001$）。また腎癌患者（n = 130）を、末梢血液細胞における*CXCL7*の発現を中央値で2群に分けたところ、高発現群では有意に予後不良であった（$P < 0.05$, ログランク検定）。また一部の症例（n = 10）について原発巣の摘除前後の末梢血液細胞における*CXCL7*の発現を比較したところ、全例で発現低下を認めた。PAXgene®によって血液中の全てのRNAを抽出することができるが、これは主に好中球、末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell: PBMC）由来である。健常者（n = 8）、腎癌患者（n = 8）から好中球、PBMCを採取し*CXCL7*の発現を比較したところ、好中球には発現を認めず、主にPBMCに発現していることがわかった。以上より本研究の末梢血液細胞における*CXCL7*の発現変化はPBMCにおける発現変化を見ていたと考えられた。末梢血液細胞における*CXCL7*の発現上昇が腎癌の存在によるものであることを検証するため、健常者（n = 6）より採取したPBMCと腎癌細胞株Caki-2、786-Oの共培養を行った。18時間後にPBMCを回収したところ、腎癌細胞株と共培養したPBMCにおいては、正常腎細胞由来細胞株のHEK293Tと共培養したPBMCに比し、有意に*CXCL7*の発現が上昇していた（$P < 0.05$）。

〔総　括(Conclusion)〕

末梢血液細胞における*CXCL7*の発現は腎癌の新規診断バイオマーカーになりうる。