

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

白鳥史明より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 549 号

学位申請者 : 白 鳥 史 明

学位審査論文 : Serum Galectin-1 autoantibodies in patients with hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌患者における血性 Galectin-1 自己抗体の解析)

著 者 : Fumiaki Shiratori, Hideaki Shimada, Matsuo Nagata, Yoshihisa Kubota, Yuichiro Otsuka, Hironori Kaneko

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 2 (2) : 67-72, 2016

論文内容の要旨 :

【背景・目的】

肝細胞癌は予後不良な癌の一つである。その一因として、肝細胞癌の早期発見の難しさが関係していると考えられている。肝細胞癌の予後を改善するためには早期発見をすることが重要であると考えられる。現在のところ肝細胞癌の腫瘍マーカーとしては AFP、PIVKA-II といったものが使用されている。これら従来の血清マーカーは、肝細胞癌の早期の段階では陽性となりにくい。近年、様々な IgG 自己抗体が癌患者血清中の腫瘍関連抗原に早期から応答することが報告されている。既に血清 p-53 自己抗体が食道癌などで保険適応となっており早期診断の一役を担っていると考えられている。その中で我々は Galectin-1 に注目した。これまでも様々な癌患者において Galectin-1 の発現が認められたとの報告が散見されている。肝細胞癌患者においても Galectin-1 の発現が認められるとの報告例が認められている。しかし、現在のところ肝細胞癌患者において血清 Galectin-1 自己抗体との関連性を検討した報告例は認められない。そのため、今回我々は肝細胞癌患者における血清 Galectin-1 自己抗体の解析を行う事とした。

【対象・方法】

Galectin-1 抗原を精製し ELISA 抗原に使用した。この ELISA キットを用いることで、肝細胞癌患者 117 例と健常者 72 例の血清 Galectin-1 自己抗体を解析した。健常者対照群 72 例の抗体価 mean+3SD (0.162) を基準値として、基準値以上を陽性と判定した。血清 Galectin-1 自己抗体と臨床病理学的意義を検討した。また、血清 Galectin-1 自己抗体と既存の腫瘍マーカーであ

る AFP と PIVKA-II との関連性、また血清 Galectin-1 自己抗体と AFP または PIVKA-II を組み合わせることで診断率が上昇するかを検討した。

【結果】

血清 Galectin-1 自己抗体の陽性率は健常者で 10% (7/72)、肝細胞癌患者で 25% (29/117) となり有意差が認められた。(P value<0.001) 血清 Galectin-1 自己抗体陽性例と陰性例を比較検討したところ、性別・年齢・HBV 感染・HCV 感染・stage (TNM 分類) との間には有意差は認められなかった。また、血清 Galectin-1 自己抗体と既存の腫瘍マーカーである AFP と PIVKA-II との間にも関連性は認められなかった。さらに、既存の腫瘍マーカーと血清 Galectin-1 自己抗体を組み合わせることでの腫瘍の検出率に関する有意差は認められなかった。

【結論】

健常者群に比べ肝細胞癌患者群で血清 Galectin-1 自己抗体価が有意に高いことが認められた。このことから肝細胞癌患者に血清 Galectin-1 自己抗体が存在することが確認された。血清 Galectin-1 自己抗体と腫瘍進行度 (Stage) との間には統計学的には有意差は認められなかったものの、腫瘍の進行に伴い血清 Galectin-1 自己抗体の陽性率は上昇する傾向であることが認められた。肝細胞癌の進行に関連して Galectin-1 が関連している可能性があるのではないかと考えられる。また、血清 Galectin-1 自己抗体と既存の腫瘍マーカーの組み合わせに関しても統計学的には有意差は認められなかったものの、陽性率は上昇するため、血清 Galectin-1 自己抗体を既存の腫瘍マーカーと併用して使用することで早期の肝細胞癌の検出率を向上させる可能性があるのではないかと考えている。

今回は検討症例が少ない為有意差が認められなかった可能性は否定できず、今後更に症例を増やして検討していきたいと考えている。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 549 号	氏 名	白 鳥 史 明
学位審査担当者	主 査	前 谷 容
	副 査	住 野 泰 清
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	中 野 裕 康

学位審査論文の審査結果の要旨 :

肝細胞癌患者において Galectin-1 の発現が認められるとの報告はあるが、現在まで肝細胞癌患者において血清 Galectin-1 自己抗体との関連性を検討した研究はない。そのため、申請者らは肝細胞癌患者における血清 Galectin-1 自己抗体の解析を行いその臨床的意義を検討した。肝細胞癌患者 117 例と健常者 72 例の血清 Galectin-1 自己抗体を ELISA 法により測定し、cut off 値を健常者 72 例の抗体価 mean+3SD である 0.162 に設定して肝細胞癌患者と健常者の陽性率を検討し、さらに種々の背景因子との関連をみた。また、血清 Galectin-1 自己抗体と既存の腫瘍マーカーである AFP と PIVKA-II との関連性、また血清 Galectin-1 自己抗体と AFP または PIVKA-II を組み合わせることで診断率が上昇するかについても検討した。肝細胞癌患者の血清 Galectin-1 自己抗体の陽性率は健常者より高率であり (25% (29/117) vs. 10% (7/72), $P < 0.001$)、性・年齢・HBV 感染・HCV 感染・stage (TNM 分類) との間に関連は認めなかった。また、血清 Galectin-1 自己抗体と既存の腫瘍マーカーである AFP と PIVKA-II との間にも関連は認めなかった。また統計学的有意差は認めなかったが、既存の腫瘍マーカーに血清 Galectin-1 自己抗体の上乗せにより検出率は単独の場合と比べいずれも高率となった。公開審査は 2016 年 9 月 26 日に開催され、論文内容のプレゼンテーションに続き、質疑応答が行われた。審査員からは、「本検討にはいわゆる早期肝細胞癌と言えるような症例も含めているか?」「血清 Galectin-1 自己抗体の結果と、原発巣の Galectin-1 の発現との関連を見ているかどうか?」「血清 Galectin-1 自己抗体陽性例において治療後に低下がみられたか?」「対象からは自己免疫性疾患合併例は除外したか?」等の質問が寄せられたが、申請者はこれらに対してすべての確に回答した。

肝細胞癌患者の血清 Galectin-1 自己抗体を検討した初めての研究により、肝細胞癌患者に血清 Galectin-1 自己抗体が存在することを示し、また既存の分泌型腫瘍マーカーである AFP や PIVKA-II と関連のない抗体型腫瘍マーカーである血清 Galectin-1 自己抗体を上乗せすることによる肝細胞癌検出率向上の可能性を示した臨床的に非常に意義のある研究であり、審査委員全員より学位に値する論文であると判断された。