

東邦大学審査学位論文（博士）の要旨

論文要旨

氏名 寺井 謙介

論文題目

Levels of soluble LR11/SorLA are highly increased in the bile of patients with biliary tract and pancreatic cancers

(胆汁中可溶性 LR11 値は胆道癌及び膵臓癌において上昇する)

論文要旨

胆道癌および膵臓癌に対する、癌細胞由来のバイオマーカーとして有用性が高いものではなく、これらの疾患はしばしば予後不良である。1996年に発見された、LDL受容体ファミリーである Low-density lipoprotein (LDL) receptor relative with 11 ligand-binding repeats (LR11) は動脈硬化やアルツハイマー病、血液腫瘍の病因細胞で発現し、そこから放出される可溶性 LR11 (sLR11)の血中濃度は白血病やリンパ腫などの血液腫瘍で著しい高値を示すことが明らかになった。今回我々は、胆汁細胞診検査に提出された、胆道癌、膵臓癌、及び良性疾患症例、計 72 例、147 検体の胆汁を用い、胆汁中 sLR11 のバイオマーカーとしての有用性の検討を行った。

胆汁中 sLR11 測定は遠心後の胆汁上清を用いて ELISA 試薬 (積水メディカル) により行い、糖鎖抗原 19-9 (CA19-9) と癌胎児抗原 (CEA) についても測定した。また、採取された胆汁の細胞学的診断や血中腫瘍マーカー値と胆汁中 sLR11 値間の関連を解析した。さらに手術検体の病理組織をもちい、抗 LR11 抗体による免疫組織化学染色を行い検討するとともに、培養細胞を用い、LR11 の mRNA 発現量を検討した。

胆汁中の sLR11 値は、胆汁中への癌細胞の出現に依存せず、良性疾患患者に比べ胆道癌、膵臓癌患者の検体でそれぞれ有意な上昇を示した。また、一般的に血液中で胆道癌・膵臓癌の腫瘍マーカーとして用いられている、CA19-9 及び CEA の胆汁中の値は、良性疾患患者の検体に対し胆道癌、膵臓癌患者の検体において有意な上昇は認めなかった。血中腫瘍マーカー値 (CA19-9、CEA) と胆汁中 sLR11 値間の解析では、CA19-9 及び CEA の結果に、胆汁中 sLR11 の結果を組み合わせることにより、疾患判別の感度を改善する結果が得られた。免疫組織化学染色において、LR11 蛋白は胆管癌、膵臓癌とも、非癌部に比べ癌細胞に高発現していた。胆管癌培養細胞株 (HuCCT1)、膵臓癌培養細胞株 (SUIT-2) における LR11 の mRNA 発現は平滑筋細胞株 (SMC) に比べそれぞれ約 80 倍、約 700 倍と非常に高いレベルだった。また、LR11 の mRNA 発現は細胞増殖期、低酸素状況下においてに強く誘導された。

以上の結果から胆汁中 sLR11 は、胆道癌・膵癌細胞から放出され、これらの症例で特異的に増加する新たな診断補助マーカーとして有用である可能性が示された。

論文審査の要旨及び審査結果の要旨

2013年入学	研究分野 分子生物学 (臨床検査学)	氏名 寺井謙介
審査委員	(主査) 岸本 利彦 (副査) 杉本 雅純 (副査) 横田 浩充 (副査) 武城 英明 (副査) 蛭田 啓之	
(論文題目) Levels of soluble LR11/SorLA are highly increased in the bile of patients with biliary tract and pancreatic cancers (胆汁中可溶性 LR11 値は胆道癌及び膵臓癌において上昇する)		
(論文審査の要旨及び審査結果の要旨) 寺井謙介氏は、従来より白血病での血中への分泌により癌マーカーとして注目されている可溶性 LR11 の固形癌マーカーとして可能性を検討し、有効なマーカーが存在せず予後不良の多い癌である胆道癌・膵臓癌において可溶性 LR11 が有効なマーカーとなる可能性を示すことに成功した。 博士論文審査の対象となった成果は下記の通り。 1. 固形癌における LR11 発現の亢進が生じているかを検討するため、独自に組織標本の大量並列処理手法を開発し、多数のヒト癌組織標本の LR11 発現を検討した。その結果、多くの癌組織（特に腺癌）での高発現を認め、LR11 が固形癌マーカーとなる可能性を確認した。 2. 1. の成果により固形癌組織より可溶性 LR11 が放出され、その検出により癌の診断の可能性が考えられた。これより癌組織での LR11 高発現が認められ、現状良い癌マーカーの存在しない胆道癌・膵臓癌に注目し、胆汁を用いた癌マーカーとしての有用性検討を行った。 3. 可溶性 LR11 は、胆汁中の細胞診で癌細胞が認められない症例や、従来の癌マーカー（CA19-9、CEA）で陰性の症例でも高い確率で胆道癌・膵臓癌を検出することができた。この結果は、胆汁中の可溶性 LR11 測定結果を従来の診断に組みあわされることにより、より確度の高い診断が可能であることを示唆している。 4. 培養細胞レベルでの LR11 発現の検討を行い、胆管癌培養細胞、膵臓癌培養細胞において LR11 mRNA が正常組織由来培養細胞に比べ非常に高いレベルで発現していることを確認した。また LR11 mRNA は、細胞増殖、低酸素状況下という癌細胞でよく見られる状況下でその発現が誘導されていることを確認した。以上の結果は、培養細胞レベルでも、LR11 が癌細胞に特異的に発現しうる可能性を示唆するものであり、LR11 の癌マーカーとしての普遍性を示唆するものである。		

以上の成果について、公聴会を実施し質疑応答を行い、その後、審査委員による口頭諮問による寺井氏の資質に関して審査を行った。

これらの成果は英文学術雑誌 Clinica Chimica Acta に発表済みであり、その他学会発表も行っている。審査委員は、寺井氏が以上の成果により東邦大学博士課程学位授与規定を満たし、学位授与に十分値すると判断した。