

## 論文内容要旨

しめい 氏名	わらがい ゆういち 藁谷 雄一
学位論文題名	Clinical significance of serum <i>Wisteria floribunda</i> agglutinin-positive Mac-2 binding protein in pancreatic ductal adenocarcinoma (膵管癌における血清 <i>Wisteria floribunda</i> agglutinin-positive Mac-2 binding protein の臨床的意義の検討)
<p>【目的】 <i>Wisteria floribunda</i> agglutinin-positive mac2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) は M2BP の糖鎖修飾異性体であり、肝線維化の程度に相関する有用なマーカーとして使用されている。本検討では、線維化の豊富な慢性膵炎及び膵管癌における血清中 WFA<sup>+</sup>-M2BP の臨床的意義について検証した。</p> <p>【方法】 慢性膵炎患者群 16 名 (CP 群)、膵管癌患者群 24 名 (PDAC 群) を対象とし、2 群間で既存の腫瘍マーカー、血清 M2BP、血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP を比較した。次に WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性および陰性の膵管癌患者の患者背景 (腫瘍径、臨床病期、腫瘍マーカー値、予後など) を比較した。さらに、WFA<sup>+</sup>-M2BP の分泌源を検証すべく、陰性コントロール HEK293、既存のヒト膵管癌細胞株 (Panc-1, MiaPaCa-2, BxPC-3)、膵管癌肝転移巣直接移植マウスモデルより作成された細胞株 (MDA-PATC53)、不死化ヒト膵星細胞 (hPSC21-S/T) を用い、細胞及び培養上清中の WFA<sup>+</sup>-M2BP を測定した。WFA<sup>+</sup>-M2BP の腫瘍細胞に対する生理作用について、培養上清を用いた細胞遊走能、細胞浸潤能を行った。また、WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性細胞と陰性細胞における糖転移酵素群の遺伝子発現の差異を、cDNA マイクロアレイを用いて検証した。なお、WFA<sup>+</sup>-M2BP は cut-off-index (COI) で表記し、肝線維化に準じて 1.0 を cut-off 値とし、1.0 COI 以上を WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性膵癌と定義した。全ての結果は中央値で記載した。</p> <p>【結果】 CP 群と PDAC 群の比較では M2BP (3732 vs. 4072 ng/ml, <math>P=0.35</math>) に差は見られなかったが、WFA<sup>+</sup>-M2BP (0.51 vs. 0.98 COI, <math>P=0.001</math>) では PDAC 群で有意に高値であった。また、M2BP と WFA<sup>+</sup>-M2BP の数値に相関はなく (<math>r=0.11, P=0.58</math>)、WFA<sup>+</sup>-M2BP は独立した膵管癌の診断マーカーである事が示唆された。WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性例は転移症例が多く (91.6% vs. 41.7%, <math>P=0.009</math>)、化学療法を施行された症例において生存期間中央値が有意に短期間であった (371.5 vs. 250.0 日間, <math>P=0.035</math>)。細胞実験では MDA-PATC53 のみが WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性であった。しかし、1.0 COI の WFA<sup>+</sup>-M2BP を含む MDA-PATC53 上清は、ヒト膵管癌細胞株の増殖能、遊走能、浸潤能に影響を与えず、WFA<sup>+</sup>-M2BP 自体の生理作用はないと推測された。Panc-1 (WFA<sup>+</sup>-M2BP 陰性) と MDA-PATC53 (WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性) との間の糖転移酵素の遺伝子発現解析では、Panc-1 に比し MDA-PATC53 でがん増殖促進に関与する GALNT-3 と GALNT-14 が増加し、癌抑制に関連する Neu-1 が減少していた。</p> <p>【考察】 膵管癌患者血清中 WFA<sup>+</sup>-M2BP は良悪性診断及び遠隔転移の予測マーカーとなる可能性が示唆された。癌細胞に対する WFA<sup>+</sup>-M2BP の生理作用は認められず、がんの悪性度に関連する糖転移酵素の発現の変化を間接的に反映したものと推測された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

平成 29 年 2 月 20 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

わらがい ゆういち  
氏 名 藁谷 雄一  
所 属 医学部 消化器内科学講座

### 学位論文題名

Clinical significance of serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein in pancreatic ductal adenocarcinoma

*Wisteria floribunda* agglutinin-positive mac2 binding protein (WFA+-M2BP) は M2BP の糖鎖修飾異性体であり、肝線維化の程度に相関する有用なマーカーとして使用されている。本学位論文は、線維化の豊富な慢性膵炎及び膵管癌における血清中 WFA+-M2BP の臨床的意義について検証したものである。

慢性膵炎患者群 16 名 (CP 群)、膵管癌患者群 24 名 (PDAC 群) を対象とし、2 群間で既存の腫瘍マーカー、血清 M2BP、血清 WFA+-M2BP について比較を行った。血清 M2BP の値に両群間で差は見られなかったが、血清 WFA+-M2BP 値は PDAC 群で有意に高値であった (0.51 vs. 0.98 COI,  $P = 0.001$ )。また M2BP と WFA+-M2BP の数値に相関はなく、WFA+-M2BP が独立した膵管癌の診断マーカーである可能性が示唆された。臨床病理学的には WFA+-M2BP 陽性例は転移症例が多く ( $P = 0.009$ )、化学療法を施行された症例において生存期間中央値が有意に短期間であった ( $P = 0.035$ )。1.0 COI の WFA+-M2BP を含む培養上清を、ヒト膵管癌細胞株に添加する細胞実験では、増殖能、遊走能、浸潤能のいずれにも影響が見られなかった。これらのことから、膵管癌患者における WFA+-M2BP は、癌細胞に対する直接作用をもつのではなく、がんの悪性度に関連する糖転移酵素の発現の変化を間接的に反映したものと推測された。

平成 29 年 1 月 18 日に開催された学位審査会で、このような研究成果が明快に報告された。審査会では、線維化の起点や肝硬変との関係、細胞実験におけるガレクチンとの相互作用の有無などの検討課題が挙げられたが、こうした議論点を考慮しても本研究の新規性、重要性は十分にあることから、本論文は本学医学博士授与に値するものと判断した。

論文審査委員 主査 佐治 重衡  
副査 橋本 康弘  
副査 丸橋 繁