

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 中島 千代

〔題名〕

Serum LOX-1 is a novel prognostic biomarker of colorectal cancer
(大腸癌の新規予後マーカーである血清 LOX-1)

〔要旨〕

本研究では、蛋白網羅的解析装置(Somascan)を用いて大腸癌の予後バイオマーカー候補を選定し、バリデーションを行った。バイオマーカーの選定のため、StageIV 大腸癌症例の血清 20 検体で Somascan を用いて蛋白網羅的解析を行った。予後 3 年以上の良好群 9 例と 2 年以下の不良群 11 例に分けて比較し、統計学的に差があるタンパク質の中から、新規性のあるタンパク質として、LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) に着目した。LOX-1 は膜通過型のタンパク質で、酸化 LDL のレセプターである。酸化 LDL と結合して活性酸素やアルギナーゼ I の産生を増やし遺伝子の突然変異や発癌に関与するといわれている。また、myeloid-derived suppressor cells (MDSC) の表面マーカーとして、癌の免疫を負にし、腫瘍増殖を促すとの報告があるが、血清 LOX-1 値が癌の予後バイオマーカーになるという報告は現在までにない。そこで LOX-1 が予後バイオマーカーとなりうるか、ELISA を用いてバリデーションを行うこととした。当科で治療を行った StageIII,IV 大腸癌の血清検体 238 例を ELISA で定量した。LOX-1 のカットオフ値を時間依存性 ROC 曲線から 538.7 pg/mL に設定すると、血清 LOX-1 高値群で有意に予後不良となった。血清から得られる因子だけで多変量解析を行ったところ、CEA と LOX-1 が独立した予後因子であることがわかった。また、血清 LOX-1 値が高値群と低値群から各々 50 例の症例において腫瘍組織での LOX-1 の発現をみるため、免疫染色を行った。高発現群で有意に予後不良の結果が得られた。この結果は、近年文献で報告されている胃癌や大腸癌、膵癌での癌局所の LOX-1 の高発現が予後不良に関与するとの結果と同様であり、LOX-1 は EMT (上皮間葉転換) を制御する PI3K/Akt/GSK3 β 経路を通じて腫瘍の浸潤や転移を促進することを示していた。血清 LOX-1 のメカニズムはまだ不明であるが、本研究では血清 LOX-1 が大腸癌の予後不良を示すバイオマーカーになりうることを示した。

学位論文審査の結果の要旨

令和2年8月21日

報告番号	甲 第 1585 号	氏 名	中島 千代
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井田 功	
	副査教授	永野 浩規	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Serum LOX-1 is a novel prognostic biomarker of colorectal cancer (大腸癌の新規予後マーカーである血清 LOX-1)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Serum LOX-1 is a novel prognostic biomarker of colorectal cancer (大腸癌の新規予後マーカーである血清 LOX-1)			
掲載雑誌名 International Journal of Clinical Oncology			
doi: 10.1007/s10147-020-01673-2. (2020年 4月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>本研究では、蛋白網羅的解析装置(SOMAscan)を用いて大腸癌の予後マーカー候補を選定し、バリデーションを行った。予後マーカーの選定のため、Stage IV 大腸癌症例の血清 20 検体で SOMAscan を用いて蛋白網羅的解析を行った。予後3年以上の良好群 9 例と2年以下の不良群 11 例に分けて比較し、統計学的に差があるタンパク質の中から、新規性のあるタンパク質として、LOX-1(Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1)に着目した。LOX-1は膜通過型のタンパク質で、酸化LDLのレセプターである。酸化LDLと結合して活性酸素やアルギナーゼIの産生を増やし発癌や癌の悪性化に関与するといわれている。また、組織に発現したLOX-1は炎症性因子の関与により血中へ遊離するが、血清LOX-1値が癌の予後マーカーになるという報告は現在までにない。そこで当科で標準治療を行ったStage III, IV大腸癌の血清238検体をELISA法で定量バリデーションを行った。LOX-1のカットオフ値を時間依存性ROC曲線解析から538.7 pg/mLに設定すると、血清LOX-1高値群で有意に予後不良となった。血清から得られる因子だけで多変量解析を行ったところ、CEAとLOX-1が独立した予後因子であり、この2因子の組み合わせで予後を検討すると、CEA高値群の中では、LOX-1の高値群が有意に予後不良であり、組み合わせにより予後をより層別化できた。また、腫瘍部の免疫染色100例を行うとLOX-1の高発現群で有意に予後不良の結果が得られた。この結果は、近年文献で報告されている胃癌や大腸癌、膵癌での癌局所のLOX-1の高発現が予後不良に関与するとの結果と同様であった。LOX-1はEMT(上皮間葉転換)を制御するPI3K/Akt/GSK3β経路を通じて腫瘍の浸潤や転移を促進することや、in vivo実験モデルでLOX-1を制御すると癌の転移を抑制したとの報告があり、LOX-1は腫瘍の進行や転移を制御する治療ターゲットになる可能性がある。</p>			
<p>本研究は血清LOX-1が進行大腸癌の予後マーカーになりうることを示した論文である。 よって、学位論文として十分な価値があるものと認めた。</p>			