



Title	肺癌におけるbiglycanの発現解析とバイオマーカーとしての可能性についての研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	森本, 浩史
Description	配架番号 : 2747
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15481号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90032
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MORIMOTO_Hirofumi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 森本 浩史

主査 教授 園下 将大
審査担当者 副査 教授 近藤 亨
副査 准教授 平田 健司

学 位 論 文 題 名

肺癌における biglycan の発現解析とバイオマーカーとしての可能性についての研究
(Studies on biglycan as a possible marker for lung cancer)

本研究は、肺癌において腫瘍血管内皮細胞における biglycan 高発現が腫瘍の進展や患者の予後不良と相関し、術前の血中 biglycan 低濃度が特に肺腺癌の低悪性度の指標となることから、biglycan が肺癌の治療方針決定におけるバイオマーカーとなり得ることを明らかにしたものである。再審査は 3 名の審査員により 2 日に分けて非公開で行われ、申請者の発表後、質疑応答が行われた。

審査にあたり、まず副査の平田准教授から以下の通り質問があった。まず、biglycan 陽性血管率のカットオフ値を 5.5%としているが、この 5.5%の血管が治療対象として適切であるか質問があった。申請者は、biglycan を発現している腫瘍血管ではなく biglycan 自体を治療対象とすることで、biglycan による腫瘍細胞の血管内侵入や肺転移を抑制することが可能であり、また正常血管には作用しないため有害事象が少ないという利点があると回答した。次に、他の一般的な腫瘍マーカーと biglycan の違いについて質問があった。申請者は、biglycan は肺腺癌において悪性度の高い症例で術前血中濃度が高値を示す点は既存の一般的な腫瘍マーカーとは異なっており、GG0 病変のフォローアップに有用である可能性があるという回答した。さらに、肺腫瘍の良悪の鑑別に有用であるか問われた。申請者は、biglycan は DAMPs の 1 つで炎症性疾患でも上昇することが知られており、炎症に伴う良性疾患でも悪性と同じように上昇する可能性が考えられるため、診断には画像診断等の他手段も併用する必要があると回答した。また、抗がん剤などの薬物治療後の血中 biglycan 濃度の変化について質問があった。申請者は、所属した研究室にて血管新生阻害療法の前後での血中 biglycan 濃度の変化について解析中であると回答した。さらに、血中に遊離した biglycan と非遊離 biglycan の割合を制御する機構について質問があった。申請者は、組織に蓄積している biglycan と血中に遊離している biglycan の割合については不明で、各酵素により biglycan を切断する部位は異なり糖鎖修飾や活性に違いがあると思われるが、それについては解析できていないと回答した。

次に、副査の近藤教授より以下の通り質問があった。まず、免疫染色以外で biglycan 発現を調べる方法について質問があった。申請者は、肺癌組織検体から腫瘍血管内皮細胞を分離培養し biglycan の遺伝子発現を調べることは可能と回答した。次に、腫瘍関連マクロ

ファージ(TAM)における biglycan の受容体は TLR2/4 以外に存在するののかについて問われた。申請者は、現在分かっている受容体は TLR2/4 や P2X7 のみであり、過去に TAM の TLR2 を介して biglycan が腫瘍促進的に働くことが示されているが、腫瘍組織中の CD68 陽性細胞を TAM としており、M1/M2 マクロファージの極性については解析されていないと回答した。また、M2 マクロファージにおける TLR2/4 の発現については報告がなく不明であると述べた。さらに、腫瘍細胞における biglycan 発現の報告や肺癌細胞の悪性度の違いによる biglycan 発現の違いについて質問があった。申請者は、以前に腫瘍組織の biglycan 発現と臨床病理学的因子との関係が報告されているが、その中で免疫染色により評価しているものは腫瘍細胞や間質部でびまん性に陽性となっているものの染色強度の高低と臨床病理学的因子との関係を解析しており、腫瘍細胞から特異的に発現しているとする文献は認められないと回答した。また、市販の肺癌の細胞株での悪性度による biglycan 発現の違いについて質問があった。申請者は、文献やデータベースでも biglycan を発現する肺癌細胞株は認められないと回答した。

最後に、主査の園下教授より以下の通り質問があった。まず、免疫染色において管腔の開いた単一の CD31 陽性の管腔構造を 1 つの血管として血管数を計測しているが、1 つの血管を重複して計測している可能性について質問があった。申請者は、血管密度を解析した過去の報告に従い、管腔の開いた単一の微小血管を 1 つの血管として計測したが、例えば隣接する血管が別々の血管ではなく本当は 1 つの血管である可能性を否定することはできず、本手法の課題の 1 つであると回答した。次に、解析対象として肺癌を選択した理由について問われた。申請者は、肺癌は血管新生阻害療法が比較的多く実施されており、解析にはある程度の症例数で腫瘍組織と術前血液の両者の検体が必要であったことから、別研究で集積していた肺癌臨床検体を用いて解析を行ったと回答した。さらに、免疫染色で用いた biglycan 抗体の抗原について質問があった。申請者は、免疫染色で用いた biglycan 抗体の抗原は不明で、ELISA 法で用いた抗体の抗原と異なっている可能性があり、腫瘍血管で発現している biglycan と血中に存在する biglycan が同一のものではない可能性があるため、これも本研究の課題の 1 つであると回答した。

本研究の知見は、肺癌患者の層別化ならびに治療後のフォローアップの新規手法の開発につながる可能性があり、今後の臨床応用の可能性も期待される。研究発表の内容及びその後の質疑応答を通して、申請者は当該領域に関する見識と研究遂行能力を有すると判断するとともに、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、審査員一同は申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。