

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	秋本 修志
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Heterophile carbohydrate antigen <i>N</i> -glycolylneuraminic acid as a potential biomarker in patients with hepatocellular carcinoma (肝細胞癌患者における異好性糖鎖抗原 <i>N</i> グリコリルノイラミン酸のバイオマーカーとしての可能性)			
論文審査担当者			
主 査	教授	有廣 光司	印
審査委員	教授	岡 志郎	
審査委員	准教授	柘植 雅貴	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝細胞癌は根治的肝切除を行えたとしても再発率が高く予後が悪い。肝細胞癌の再発と予後を予測できる最適なバイオマーカーがあれば予後改善の余地がある。異好性糖鎖抗原 <i>N</i>-グリコリルノイラミン酸 (NeuGc) はほとんどの哺乳類で広く発現しているが、ヒトの正常組織には発現していない。ヒトの NeuGc 欠損はシチジン-5'-リン酸-アセチルノイラミン酸 (NeuAc) 水酸化酵素 (CMAH) をコードする遺伝子のエクソン欠失によって起きている。ヒトの CMAH をコードする遺伝子は CMAH 偽遺伝子 (CMAHP) としても知られ、偽遺伝子化により CMAH が不活性化され NeuGc が発現しないと言われている。最近、NeuGc 抗原 (Ag) が肺癌、乳癌、結腸癌、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫および肝細胞癌患者に発現していることが報告されている。しかし、NeuGc 抗原発現と抗 NeuGc 抗体が肝細胞癌の予後に及ぼす影響を解析した研究はない。本研究は、肝切除組織における NeuGc 抗原発現と術前血清抗 NeuGc 抗体価が肝細胞癌術後の予後に影響を及ぼすか否かを、肝切除初回患者と再発患者に分けて解析することを目的とした。まず NeuGc の腫瘍学的特性が肝細胞癌の予後に関与するか否か検討した。肝細胞癌組織における NeuGc 抗原発現を免疫組織化学的染色で評価し、肝細胞癌患者の術前血清中抗 NeuGc 抗体を ELISA で測定した。肝細胞癌に対して肝切除を受けた患者の臨床的特徴および生存率を NeuGc 抗原または抗 NeuGc 抗体の有無で比較した。また、肝切除を受けた肝細胞癌患者の切除肝組織の正常部分と腫瘍部分における CMAHP mRNA 発現を RT-qPCR にて測定し評価した。まず、多変量解析によって、肝細胞癌組織における NeuGc 抗原の陽性発現 (オッズ比; 初回=6.3, 再発=14.0) および術前抗 NeuGc 抗体価高値 (オッズ比; 初回=4.9, 再発=3.8) が早期再発に関連する予測因子と考えられた。初回肝切除患者における NeuGc 抗原陽性群と抗 NeuGc 抗体陽性群の両群は、陰性群と比較して有意に無再発生存期間が短縮した。また、抗 NeuGc 抗体陽性群は陰性群と比較して全生存期間が有意に短縮した。一方、RT-qPCR の結果、腫瘍組織は正常組織よりも有意に高い CMAHP mRNA 発現を示した。さらに、初発および再発肝細胞癌患者群における CMAHP mRNA 発現を比較したところ、NeuGc 抗原陽性群は腫瘍組織において正常組織よりも有意に高い CMAHP mRNA 発現を示し、抗 NeuGc 抗体陽性群における CMAHP mRNA 発現も腫瘍組織で正常組織より有意に高いことが示された。本研究では、切除された肝細胞癌組織の多くで NeuGc 抗原発現が確認された。NeuGc 抗原陽性組織では CMAHP mRNA の発現の上昇が確認された。NeuGc 抗原を発現する肝細胞癌組織における CMAHP mRNA の増加は、NeuGc を生合成する機能的な CMAH に CMAHP が変化しているか、あるいは CMAHP が変異しているかのどちらかである可能性が高いと考えた。肝細胞癌の発癌機序を完全に解明するには、肝細胞癌組織における CMAHP と NeuGc 抗原発現や抗 NeuGc 抗体との生物学的性質の関連についてさらなる研究が必要である。CMAHP 発現増加の意義は不明なものの、NeuGc 抗</p>			

原の腫瘍上発現は肝細胞癌患者における術後早期再発および予後と有意に関連していた。したがって、肝細胞癌組織における NeuGc 抗原発現および CMAHP mRNA 発現レベルを調べることは、肝細胞癌の再発および予後のハイリスク群を同定するのに有用となる可能性がある。しかし、肝組織は手術後にしか得られないため、これらを用いて術前に再発や予後リスクを決定できない。手術適応を決定するための貴重な情報である術後再発リスクを術前に予測できる因子として、NeuGc 抗原発現または CMAHP mRNA レベルと有意に相関する肝細胞癌患者の術前血清中抗 NeuGc 抗体価が予後に及ぼす影響を検討した。腫瘍学的特徴を解析した結果、肝切除を受けた肝細胞癌患者の抗 NeuGc 抗体陽性群と陰性群では、陽性群において 2 年以内に早期再発が有意に認められた。これらの結果から、術前血清中抗 NeuGc 抗体は肝切除後早期に肝細胞癌の再発を予測する因子として有用となりうることを示された。一方、術後に定期的に抗 NeuGc 抗体価を測定していないため、肝細胞癌再発を推測しうる腫瘍マーカーとしての潜在的な有用性は不明である。肝細胞癌患者の肝臓組織上の NeuGc 抗原陽性発現に対して血清中抗 NeuGc 抗体が陽性である事象は、癌抗原に対する液性免疫により肝細胞癌の自然排除を働きかけていることを示唆していると推察される。本研究において、肝細胞癌患者における術前血清中抗 NeuGc 抗体価高値および肝細胞癌組織上の NeuGc 抗原陽性発現は、肝切除後の肝細胞癌の早期再発および予後を予測しうる因子であることが示唆された。

以上の結果から、本論文は肝細胞癌の予後および治療法の改善において、血清抗 NeuGc 抗体および肝臓 NeuGc 抗原発現が潜在的なバイオマーカーとして役立つ可能性があることを示している。

よって審査委員会委員全員は、本論文が秋本修志に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。