

論文内容要旨

論文題目

Relationship between serum level of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 (LYVE-1) in lung cancer patients and their prognosis

(肺癌患者における血清 LYVE-1 と予後の関連)

責任講座： 内科学第一講座

氏 名： 布宮慶子

【要約】

＜目的＞原発性肺癌においてバイオマーカーは治療効果の判定や組織型の診断の補助として用いられる。しかし、良性疾患や他の癌でもしばしば上昇が認められ、一方で早期肺癌において上昇を示さないことがあり、肺癌のスクリーニングとしての評価は低い。LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1) はヒアルロン酸受容体であり、リンパ管内皮に特異的に発現している。近年免疫染色による LYVE-1 の染色が、悪性腫瘍のリンパ管浸潤の有無判定やリンパ管新生の同定に有効であると報告されている。また、LYVE-1 の免疫染色によるリンパ管密度が非小細胞肺癌の予後と関連があるとの報告がある。しかし、血清 LYVE-1 と肺癌の進行度との関連については今日まで調べられていない。また、血清 LYVE-1 が肺癌のバイオマーカーとなり得るかも明らかにされていない。今回我々は肺癌患者の予後・stage と血清 LYVE-1 濃度の関連について検討した。

＜方法＞対象は原発性肺癌と診断され、山形大学第一内科に入院した患者 58 例。同意を取得の上、血清を採取し、ELISA 法で LYVE-1 濃度を測定した。

＜結果＞対象患者の平均血清 LYVE-1 濃度は $1,420 \pm 304$ pg/mL、平均年齢は 71.3 ± 8.2 歳であった。単変量解析では血清 LYVE-1 濃度はリンパ節転移・遠隔転移・臨床学的 stage と負の相関を認め、リンパ節転移・遠隔転移陽性群の血清 LYVE-1 濃度はリンパ節転移・遠隔転移陰性群よりも低値であった。また、stage4 で血清 LYVE-1 濃度が最も低値であった。多変量ロジスティック回帰分析では、血清 LYVE-1 濃度低値はリンパ節転移および遠隔転移を予測する独立した因子であった。遠隔転移の有無を判別する血清 LYVE-1 濃度のカットオフ値は、 $1,553$ pg/mL であった。このカットオフ値を用いて Kaplan-Meier 解析を行った所、血清 LYVE-1 濃度低下群で有意に生存率が低下していた。また、Cox 比例ハザード分析で年齢及び性別で調整しても、血清 LYVE-1 低値は有意に生存期間短縮と関連していた。

＜結論＞血清 LYVE-1 濃度は肺癌患者において、遠隔転移及び予後と有意な関連が認められた。血清 LYVE-1 濃度の測定が、肺癌患者の進行度の評価に有用なバイオマーカーである可能性が示された。

平成 26 年 1 月 22 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 布宮 慶子

論文題目： Relationship between serum level of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 (LYVE-1) in lung cancer patients and their prognosis.

(肺癌患者における血清 LYVE-1 と予後の関連)

審査委員： 主審査委員

副審査委員

副審査委員

一瀬白希

吉岡 寿子
大井 弘幸



審査終了日： 平成 26 年 1 月 9 日

【 論文審査結果要旨 】

腫瘍マーカーは、各種の悪性腫瘍のスクリーニング検査として重用されているが、肺癌に関しては適当なものがない。そこで、布宮君はヒアルロン酸受容体の一つと考えられている LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1) が、リンパ管新生や悪性腫瘍のリンパ管浸潤に伴って免疫組織学的に検出されるという複数の先行研究の結果、に注目し、Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) キットを用いて血清 LYVE-1 濃度を測定して、肺癌患者の stage、予後との関連について検討した。山形大学第一内科の入院肺癌患者 58 例 (平均年齢 71.3 ± 8.2 才) の平均血清 LYVE-1 濃度は、 $1,420 \text{ pg/ml}$ で、肺癌の TNM 分類に基づく stage が進むと低下傾向を示し、リンパ節転移、遠隔転移を予測する因子となる可能性が示された。Receiver Operating Characteristics (ROC) 解析でカットオフ値 $1,553 \text{ pg/ml}$ が得られたので、これを用いて Kaplan Meier 解析を行うと、血清 LYVE-1 低下群は有意に生存率が低下しており、肺癌症例の進行度の評価に有用なバイオマーカーである可能性が示唆された。

審査会での質疑応答により、本人が ELISA の測定、統計学的処理、結果のまとめ、更に追加の LYVE-1 発現実験を行ったことが確認され、将来、臨床応用が期待される新知見を得た点が高く評価され、本審査委員会は本研究を博士号 (医学) の授与に値すると判断した。

ただし、学位論文自体は、方法の記載が不十分であること、血清が評価に最適の検体であるか否かが示されていないこと、LYVE-1 の健常対照のデータが欠如していること、LYVE-1 低下の機序についての考察が一面的であることなどの欠点が指摘され、修正が求められたが、その後批判の大半について回答し、論文を改訂することができているので、合格の水準に達したと判定された。

(1,200 字以内)