

学位論文の要旨

氏名	吉永 拓真
学位論文題目	消化器がんの新たな診断技術に関する基礎的研究

日本では 1981 年にがんが死亡原因の 1 位となり、その後、第 1 位の座を譲ることなく増え続けている。現在では、がん罹患する生涯リスクは約 50% となり、2012 年にがんで死亡した人は 360,963 人となっている。がんの根治には早期発見・早期治療が重要である。バイオマーカーを用いた診断法は、患者の身体的負担が小さく、がんの早期発見を実現できる可能性の高い方法である。

本論文では、胃がんと大腸がんの新規バイオマーカーとして、元々、他のがんと関連性が報告されている angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) に焦点をあて研究を行った。患者の血中 ANGPTL2 濃度の測定およびがん組織内の ANGPTL2 濃度の定量によって、胃がんおよび大腸がんのバイオマーカーとしての可能性を評価したものをまとめた。

第 1 章は、本研究の意義として、胃がんおよび大腸がんの早期発見のために新たなバイオマーカーが必要な理由と、現在使用されているバイオマーカーの問題点および ANGPTL2 の既往の研究内容についてまとめた。

第 2 章は、ANGPTL2 の胃がんバイオマーカーとしての評価を行った。4 種類の胃がん細胞株を培養したところ、HGC-27 細胞株が最も多く ANGPTL2 を生産した。また、細胞内における ANGPTL2 mRNA 量も HGC-27 細胞株が最も高かった。次に、臨床研究として、胃がん患者および健常人の血清中の ANGPTL2 濃度を測定した。胃がん患者血清中の ANGPTL2 濃度は健常人よりも高値を示した。また、ANGPTL2 は、既存のバイオマーカーである C-reactive protein (CRP) や carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) よりも高い診断能を示した。これらの結果より、ANGPTL2 は胃がんバイオマーカーとして有用であることが示された。

第 3 章は、ANGPTL2 の大腸癌バイオマーカーとしての可能性を評価した。7 種類の大腸がん細胞株を培養したところ、Colo320 細胞株が最も多く ANGPTL2 を生産した。次に、臨床研究として、大腸がん患者および健常人の血清中の ANGPTL2 濃度を測定した。大腸がん患者の血清中の ANGPTL2 濃度は健常人よりも高値を示した。これらの結果より、ANGPTL2 は大腸がんバイオマーカーとしても有用であることが示された。

第 4 章は、一般的な組織検査に広く用いられる、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織切片を用いた研究である。FFPE 組織切片は、その保存性の良さから、患者の疾病情報を過去に遡って調査できるという利点を有する。FFPE 組織切片中の ANGPTL2 の mRNA 量が定量可能であり、それが診断に利用できるか評価した。大腸がんの FFPE 組織のがん部および非がん部サンプル中の ANGPTL2 mRNA 量を解析したところ、ANGPTL2 mRNA の発現が、がん部において高いことを確認した。これより、FFPE 組織切片中の ANGPTL2 の mRNA 量が定量可能であり、診断に利用できることが示された。

第 5 章は本論文に記載した消化器がんにおける新たな診断技術についての評価結果を総括した。

Summary of Doctoral Dissertation

Fundamental study on new diagnostic method for gastrointestinal cancer

Name: Yoshinaga Takuma

In Japan, cancer is the first leading cause of death from 1981, and the cancer-induced mortality has increased. Recently, 50% of people contracts cancer in their life, and the cancer-induced mortality is almost 360,000 deaths annually. For curing cancer completely, the early detection and treatments are quite important. Diagnosis of cancer using biomarkers has a potential to achieve the early detection.

This article focused on angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), which has been reported to be associated with development of other cancers, as a biomarker of gastric and colorectal cancers. We evaluated the potential of ANGPTL2 by determining production rates of the protein by cancer cell lines, the ANGPTL2 concentration in cancer patient's blood and ANGPTL2 levels in isolated cancer tissues.

Chapter 1 gives a reason for needing the new biomarkers for early detection of gastric and colorectal cancers, problems of the conventional biomarkers for these cancers, and the recent works for ANGPTL2.

In Chapter 2, a potential of ANGPTL2 as a biomarker of gastric cancer was evaluated. Among 4 gastric cancer cell lines, ANGPTL2 productivity of HGC-27 cell line was highest. *ANGPTL2* mRNA expression level was also highest in HGC-27 cells. Subsequently, ANGPTL2 concentrations in the serum of gastric cancer patients and healthy persons were measured. ANGPTL2 level was significantly higher in the gastric cancer patients than that in the healthy controls. Moreover, ANGPTL2 demonstrated greater diagnostic ability than the classic biomarkers (C-reactive protein (CRP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)). These data show that ANGPTL2 is a potential biomarker for gastric cancer.

In Chapter 3, a potential of ANGPTL2 as a biomarker of colorectal cancer was evaluated. Among 7 colorectal cancer cell lines, ANGPTL2 productivity of Colo320 cell line was highest. ANGPTL2 concentrations in the serum of colorectal cancer patients and healthy persons were measured. ANGPTL2 level was significantly higher in the colorectal cancer patients than that in the healthy controls. These data show that ANGPTL2 is a potential biomarker for colorectal cancer.

Chapter 4 is concerning formalin fixation paraffin-embedded (FFPE) tissues. FFPE tissues are generally used for the histological tissue examination. Here, I examined whether *ANGPTL2* mRNA expression level could be determined. If the detection of the mRNA is possible, we can use the data for diagnosis of gastric and colorectal cancers. *ANGPTL2* mRNA expression in colorectal cancer parts in FFPE tissues could be determined and the expression level was significantly higher than that in non-cancer parts. These data show that FFPE tissue is useful for diagnosis of gastric and colorectal cancers.

In Chapter 5, the results of this study were summarized.