

最終試験結果の要旨

報告番号	理工研 第407号	氏名	吉永 拓真
審査委員	主査	吉田 昌弘	
	副査	甲斐 敬美	武井 孝行

平成 27 年 2 月 5 日(木) 13 時 00 分から 14 時 45 分まで行われた学位論文発表会において、審査委員 3 名を含む 24 名の前で学位論文の内容が説明された。1 時間の博士論文内容の発表後、45 分の質疑応答が行われた。具体的な質疑応答の内容の一部を以下に示す。

【質問 1】ANGPTL2 をバイオマーカーとして臨床で応用する際、がんを診断する基準値をどのように考えるのか。

【回答 1】ROC 分析を行った後、Youden Index 法という手法を用いて基準値を算出した。その結果、胃がんで最も有効な値は 4.1 ng/mL であり、陽性率 50%、偽陽性率 0% であった。たとえば既往のバイオマーカーである CEA (基準値 5.0 ng/mL) では陽性率 17%、偽陽性率 8% であった。これらの結果から血清中の ANGPTL2 は陽性率、偽陽性率の観点からも既往のバイオマーカーよりも高い値を示すことがわかった。また、大腸がんで算出した基準値は 3.7 ng/mL であり、陽性率 40%、偽陽性率 5% であった。既往のバイオマーカーの CEA (基準値 5.0 ng/mL) で陽性率 13%、偽陽性率 7% であり、大腸がんのバイオマーカーとしても ANGPTL2 は有効であることがわかった。

【質問 2】ANGPTL2 と既存のバイオマーカーとの組み合わせることで、診断の精度はどれくらい向上するのか。

【回答 2】胃がんの基準値が 4.1 ng/mL であり、これを CEA の基準値 5.0 ng/mL と組み合わせることで診断を検討した。その結果、ANGPTL2 単独での評価は、陽性率 50% に対して、CEA との組合せによる診断では陽性率が 58% まで向上した。組合せ診断においては一定の効果が確認できた。ただし、偽陽性率に関して、ANGPTL2 単独での評価では偽陽性率 0% であったのに対して CEA との組合せによる診断では 5% となった。大腸がんについても検討した結果、CEA との組合せ診断は効果が見込めなかったが、CA19-9 では効果が見込めることがわかった。バイオマーカーの組合せに関しては、今後検討する余地がある。

【質問 3】がんの分化度と ANGPTL2 の発現量は相関性がないと示しているが、がんの進行度と ANGPTL2 発現量の相関性があるのか。

【回答 3】がんの進行度と ANGPTL2 との相関性は確認できなかった。がんの進行度に関係なく、例えばごく初期段階の粘膜内にとどまったがんにおいても健康人より血清中の ANGPTL2 濃度が高い値を示したことから、早期がんの段階でもがんを診断できる可能性があると考えられる。

【質問 4】ANGPTL2 をバイオマーカーとして実用化した場合、Angptl2の分析コストは既往のバイオマーカーと比べてどうか。

【回答 4】現在は、市販の研究用 ANGPTL2 分析キットしかなく、既往の CEA や CA19-9 と比較すると少し割高になると予測される。ただし研究用の ANGPTL2 分析キットをどの程度大量購入して 1 件あたりの単価をどこまで下げることができるかにも依存する。今後基礎研究として、より精度が高く ANGPTL2 を分析することができる自作の ELISA 系が構築できればより安価に測定できると考えられる。

【質問 5】ANGPTL2は、複数の研究段階のバイオマーカーと性能比較をしているのか。

【回答 5】研究段階のバイオマーカー 18 種類 (IL-6, IL-8, VEGF 等) との性能比較を ROC 分析にて行った。測定方法として Multiplex Suspension Array 法を用いて網羅的に解析を行った。結果として、18 種類のバイオマーカーと比較しても ANGPTL2 が最も高い性能を示した (ROC 分析に基づく AUC値 が高い値を示した)。

上記のように、審査員からの質問すべてに対して、審査対象者は的確な回答をしていた。以上のことから本審査委員会は、申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士 (工学) の学位を与えるに足りる資格を有するものと判定した。