

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	眞田 朋昌
審査委員	主査 今井 祐記 副査 今村 健志 副査 中岡 啓喜 副査 岩波 純 副査 合田 啓之

### 論文名

頭頸部扁平上皮がん細胞由来エクソソーム画分に含有される LOXL2 の  
転移危険性診断指標および抗転移治療標的としての可能性

### 審査結果の要旨

[研究の背景] 頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) の進行様式として、多くの場合で遠隔転移よりリンパ節転移が先行するため、リンパ節転移の早期診断断法および転移抑制法の開発が期待されている。近年、細胞外小胞である exosome に含まれる miRNA や DNA、タンパク質が liquid biopsy 系としても治療標的としても、その可能性に注目が集まっている。先行研究の結果から、リジルオキシダーゼ様因子2 (LOXL2) に着目し、HNSCC の検出およびその転移危険性診断の liquid biopsy 標的としての有用性を検討した。

[結果と考察] ヒト血清において LOXL2 タンパク質が exosome 画分に局在していることを見出した。ヒト HNSCC 組織においても LOXL2 染色シグナルを腫瘍細胞において確認された。計 38 例の初診時の患者血清 exosome LOXL2 含量について計 7 例の健常者血清 exosome LOXL2 含量と比較したところ、LOXL2 含量の有意な亢進を認めた。病期ごとに検討すると、ステージ分類における I/II および III 期、また TNM 分類における N0 および N1 群において、健常者との有意な差を検出したが、病期の進行度合いと LOXL2 含量差には相関は観察されなかった。

[結論] 血清 exosome 画分中の LOXL2 含量に注目することで、HNSCC の検出、さらにはリンパ節転移を起こす危険性の診断・判定系が構築できる可能性がある。

[審査結果]

公開審査会は、平成 31 年 1 月 29 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した。審査員から本研究に関して、

- 1 ) exosome の定義
- 2 ) 分画された画分が exosome である実験的証拠
- 3 ) 悪性との違いと血中 exosome 量との相関
- 4 ) exosome の表面マーカーの種類と LOXL2 含有量や転移する臓器の違い
- 5 ) 抗体が Western blot で認識するバンドの分子量の違い
- 6 ) 転移メカニズムについての exosome の体内動態
- 7 ) Western blot での内部標準を示していない理由
- 8 ) リンパ節転移巣での LOXL2 発現
- 9 ) LOX 活性と疾患との関係
- 10 ) LOXL2 を研究対象とした理由
- 11 ) LOXL2 を高発現する他のがん
- 12 ) liquid biopsy による診断の有用性
- 13 ) LOXL2 の exosome への濃縮
- 14 ) LOXL2 の EMT に関する作用
- 15 ) LOXL2 阻害剤による転移抑制治療を目指した際の有害事象
- 16 ) より正確な臨床研究を実施するための方策

などについて日本語で質問がなされ、申請者はすでに発表されている報告から得られた知見や本研究の限界や今後の展望も踏まえて、すべての質問に日本語で適切に回答した。以上、審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。