




## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2948 号	氏名	阪上 尊彦
審査担当者	主査	矢野 博久	
	副主査	中島 収	
	副主査	奥田 康司	
主論文題目： Glycosylation of ascites-derived exosomal CD133: a potential prognostic biomarker in patients with advanced pancreatic cancer (膵癌癌性腹水由来 exosome 中 CD133 に対する糖鎖修飾は予後予測のバイオマーカーとなり得る)			

### 審査結果の要旨 (意見)

エクソソームは様々な細胞が分泌するナノサイズの小胞で、タンパクや RNA などが含まれ、細胞間の情報伝達に重要な役割を果たしていると報告されている。今回、進行膵臓癌患者の腹水中や膵癌培養細胞の培養液中のエクソソーム中に含まれる CD133、CD44、DCLK-1 などのがん幹細胞マーカーの発現について検討し、CD133 が最も高頻度に発現することを明らかにしている。また、高度にグリコシル化された CD133 (highly glycosylated CD133) 発現レベルが、全生存期間と有意に相関することも明らかにした。以上、本研究は CD133 の糖鎖修飾レベルが、進行膵臓癌患者の予後予測に重要である事を初めて明らかにしたもので、その意義は大きく、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

### 論文要旨

腹水中の癌細胞は癌幹細胞様細胞の特徴を有し、exosome を多く分泌している。本研究の目的は、癌性および非癌性腹水由来 exosome の特徴を明らかにし、膵癌癌性腹水由来 exosome における癌幹細胞関連蛋白 CD133 の発現レベルと予後との関連を検討することである。

進行膵癌患者 133 例を対象とし、そのうち 19 例の腹水から exosome を抽出した。Nanoparticle Tracking Analysis および透過型電子顕微鏡にて形態学的に評価し、Western blot (densitometry) にて CD133 の発現を解析した。高度に糖鎖修飾されている CD133 (HG-CD133) の band の density と全生存期間 (OS) との相関を検討した。さらに、腹水穿刺を 2 回行った 1 症例で、CD133 の糖鎖プロファイリング解析を行った。

癌性腹水由来 exosome は非癌性に比して密度が高く、サイズのばらつきが大きかった。膵癌癌性腹水由来 exosome には CD133 が強く発現し、その発現レベルは胃癌や肝硬変患者と比較して特に強く認められた。また、膵癌癌性腹水由来 exosome 中 HG-CD133 の density が高いほど OS が有意に良好であった ( $p=0.0309$ )。糖鎖解析では、HG-CD133 はシアル酸などの糖鎖修飾との強い相関が示唆された。本研究から、癌性腹水由来 exosome 中 CD133 に対する糖鎖修飾が進行膵癌患者の予後予測のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。