

## 論文の要約

氏名：林 伸樹

博士の専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：子宮頸癌の早期診断マーカーとしての血清遊離脂肪酸測定の有用性の検討

【背景】子宮頸癌は罹患年齢ピークが30-40歳代と若年発症であり、その前癌病変CIN3はさらに低年齢の30歳前後である。そのため、現行の診断方法で早期発見されても妊孕性を喪失する、もしくは術後後遺症として妊娠時の早産リスクが上昇することで女性のQOLに大きな影を落としている。形態学的に浸潤癌と診断される以前に、癌発生の予知を行うバイオマーカーの探索はアンメットニーズであり、子宮頸癌とCIN3の治療の個別化（治療不要の可否）に貢献すると期待される。今回、新たなバイオマーカー探索のため、悪性腫瘍の脂肪酸代謝に着目した。子宮頸癌をはじめとする複数のがん種では、脂肪酸代謝酵素の高発現に起因する *de novo* 脂肪酸合成および脂肪酸輸送タンパクの発現亢進が報告されており、これらが腫瘍細胞増殖、上皮間葉転換および抗がん剤への耐性に有利に働くことが示されている。

【目的】子宮頸癌とCIN3患者および健常者の血清遊離脂肪酸代謝を解析し、発癌と関連する遊離脂肪酸を抽出することによって、子宮頸癌 stage I の早期発見のための予知バイオマーカーを探索することを目的とした。

【方法】倫理審査委員会の承認のもと、当院で手術を行った子宮頸癌症例52例とCIN3症例19例、および健常女性27例の血清から、脂肪酸画分を抽出し、その中に含まれる遊離脂肪酸を、ガスクロマトグラフィー質量分析法により定量し、比較検討を行った。各種遊離脂肪酸の診断マーカーとしての有用性はROC(receiver operating characteristic)解析により評価した。

【結果】健常群に比べ子宮頸癌群（全Stage）で、11種類の遊離脂肪酸が有意に変動し、うち10種類の遊離脂肪酸は、AUC値が0.7以上であり高い診断能を有していた（ $P < 0.05$ ）。さらに、脂肪酸値の組み合わせにより、最適な診断モデルを同定し、そのモデルを用いた場合、子宮頸がんにおける陽性率は93.1%であった。一方SCC陽性率は扁平上皮癌で83.3%、CEA陽性率は腺癌で11.1%であり、遊離脂肪酸を用いた診断法の優位性が示された。また、6種類のFFAがCIN3と健常者の間で有意な変化を示し、CIN群においても健常群とは異なる遊離脂肪酸代謝の特徴を示すことが明らかとなった。

### 【結論】

本研究では、子宮頸癌およびCIN3における遊離脂肪酸代謝の特徴を明らかにした。血清遊離脂肪酸は子宮頸癌の早期発見のための新しい腫瘍マーカーとなる可能性がある。