

授与番号	甲第 1885 号
------	-----------

論文内容の要旨

Expression Patterns of Microenvironmental Factors and Tenascin-C at the Invasive Front of Stage II and III Colorectal Cancer: Novel Tumor Prognostic Markers

(進行大腸癌浸潤先進部における癌微小環境下での蛋白発現に関する臨床病理学的検討)
(橋元麻生, 上杉憲幸, 刑部光正, 柳川直樹, 大塚幸喜, 梶原由規, 上野秀樹, 佐々木章, 菅井有)

(Frontiers in Oncology 11 巻 令和3年8月掲載)

I. 研究目的

進行大腸癌浸潤先進部の癌細胞および癌間質における癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast; CAFs) と上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition; EMT), 癌関連蛋白の発現パターンを明らかにし, それらと臨床病理学的因子との関連性, 予後との関連性を明らかにすることを目的とした。

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学外科学講座で根治手術が行われた, ステージ II および III 大腸癌 296 症例 (2009 年~2015 年) を対象とした。

296 症例をブロックランダム化し第一コホートおよび第二コホート (検証コホート) を作成した。それぞれ代表切片の浸潤先進部の Tissue Microarray を作成し, 癌関連マーカー (Ki-67, p53, MMP7, β -catenin, E-cadherin, HIF1- α), CAF 関連マーカー (α -SMA, CD10, Podoplanin, FSP1, FAP, Tenascin-C, PDGFR- β) 及び EMT 関連マーカー (ZEB1, TWIST1) を用いて免疫組織化学染色を行った。各種蛋白の発現を目視にて評価・スコア化し, 階層的クラスタ解析を行いサブグループに分類した。臨床病理学的因子やサブグループ, 蛋白発現状況を用いて, コックス比例ハザード法にも基づき単変量・多変量解析を行い, 予後因子としての有用性について検討した。

III. 研究結果

1. 第一コホートでの染色スコアに基づく階層的クラスター解析では、3つのサブグループに層別化された。サブグループ1はサブグループ2に比べ再発症例が有意に多かったが、生死に関しては有意差を認めなかった。
2. 再発に関するコックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、組織型、間質反応 (Desmoplastic reaction : DR) ,サブグループが再発予測因子として有意であった。
3. サブグループ1を特徴づけるマーカーとして、Podoplanin, Tenascin-C, TWIST1, MMP7の過剰発現が示された。
4. 各マーカーを用いてコックス比例ハザードモデルに基づく多変量解析では、組織型、DRに加え Tenascin-C の過剰発現が再発予測因子として有意であった。
5. 第二コホート (検証コホート) でも同様に多変量解析を行うと、 Tenascin-C の過剰発現が再発予測因子として有意であることが確認された。

IV. 結 語

本研究の結果は、癌微小環境下で産生される様々なタンパク質の役割や意義の評価に、染色スコアを用いたクラスター解析に基づく特定のサブグループが有用であることが示唆された。また、進行大腸癌浸潤先進部の癌間質における Tenascin-C の過剰発現は、術後再発についての独立したバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 新田 浩幸 (外科学講座)

副査 准教授 柳川 直樹 (病理診断学講座)

副査 講師 刑部 光正 (病理診断学講座)

癌微小環境における癌関連線維芽細胞 (CAF) と上皮間葉転換 (EMT) は癌細胞の増殖, 浸潤転移, 血管新生の促進などに重要な役割を担っている. また, 間質反応 (DR) の Immature type は再発率, 死亡率ともに有意に不良と報告されているが, DR のタイプと癌微小環境の形成や分子病理学的特徴との関連は解明されていない. 本論文は進行大腸癌浸潤先進部の癌細胞および癌間質における CAF, EMT および癌関連蛋白の発現パターンの特徴および予後との関連性を明らかにすること, また, これらと DR を含めた臨床病理学的因子との関連性について, stage II および III の大腸癌 286 例を対象として検討した. この検討により, 細胞外マトリックス分子である Tenascin-C の高発現のみが大腸癌患者の予後と関連していることを明らかにし, 大腸癌間質における Tenascin-C が術後予後を予測する新規バイオマーカーとなる可能性を示唆した.

本論文は, 大腸癌浸潤先進部の特異的な蛋白発現パターンによる大腸癌患者の転帰予測と癌微小環境における分子メカニズムを評価する上で新たな知見を与える可能性を示唆した有用な内容であり, 学位に値する論文である.

試験・試問の結果の要旨

本研究方法, 内容, 結果に関する統計手法, 今後の研究の方向性, 臨床への応用などについて試問を行い適切な解答を得た. 学位に値する学識を有していると考えられる. また, 学位論文の作成にあたって, 剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した.

参考論文

- 1) 腹腔鏡手術により電解質喪失症候群から離脱できた直腸絨毛腫瘍の一例 (橋元麻生 他 7 名と共著)
盛岡赤十字病院紀要, 29 巻, 1 号 (2020) : p11-13.
- 2) Microenvironmental markers are correlated with lymph node metastasis in invasive submucosal colorectal cancer (浸潤大腸癌における癌微小循環のマーカーとリンパ節転移の相関に関する臨床病理学的検討) (菅井有 他 9 名と共著)
Histopathology, 79 巻, 4 号 (2021) : p584-598.