



Title	浸潤先進部の病理学的プロファイルを用いた大腸癌新規予後層別化因子の開発に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松井, 博紀
Description	配架番号 : 2660
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14744号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83878
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Matsui_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 松井 博紀

主査 准教授 七戸 俊明
審査担当者 副査 准教授 加藤 徳雄
副査 教授 田中 伸哉

学 位 論 文 題 名

浸潤先進部の病理学的プロファイルを用いた
大腸癌新規予後層別化因子の開発に関する研究

(Studies on the development of the novel prognostic stratification factor
in colorectal cancer based on the pathological profile of the invasive front)

申請者は、DR 分類、Klintrup grade、PDC grade 分類を組み合わせて、独自に作成した新規予後層別化因子である Invasion front grade が、Stage II-III 大腸癌の予後を強力に層別化できることを明らかにした。また、遺伝子発現解析によって Invasion front grade の予後層別化に寄与する 20 の遺伝子群を同定した。Invasion front grade は臨床応用にあたり追加のコストが不要、評価が簡便で再現性が高い、予後層別化能力が高いなどの普及に必要な条件を満たしており、今後の臨床応用によって Stage II-III 大腸癌の適切な予後の層別化が可能となり、術後補助化学療法の恩恵が得られる症例の選定が可能となることが期待される。

審査にあたり、まず副査の加藤准教授から、初めに Invasion front grade の構成要素である DR 分類/PDC grade 分類のスコアリングの根拠についての質問があった。これに対して申請者は、上野らの DR 分類、PDC grade 分類に関する報告を根拠にスコアリングしたと回答した。次に、Invasion front grade の予後予測モデルとしての性能に関して、concordance index (c-index) 値から Invasion front grade が予後予測モデルとしての性能が高いと判断した根拠についての質問があった。これに対して申請者は、HE 染色標本を元にした大腸癌の新規予後層別化因子に関する既報においては、c-index 値が 0.6 台で予後層別化能が優れていると評価されており、0.7 を超えた報告はないことから、Invasion front grade の c-index 値 0.712 をもって優れた予後層別化因子と判断したと回答した。続いて、Invasion front grade の検討において、術後補助化学療法の有無の項目がない理由について質問があった。申請者は、本研究のコホートでは、術後補助化学療法を転院後の他院で実施するケースが多く情報の抜け落ちが存在すること、対象となったコホートの観察期間内に推奨される術後補助化学療法のレジメンが変遷したことから、Invasion front grade と補助化学療法との関連性を検討しなかったと回答した。

次に副査の田中教授から、画像上の評価は AI を用いたものが主流となっているとの指摘があり、引き続き DR 分類の *immature* の評価法についての質問があった。この質問に対し申請者は、40 倍視野相当の観察で *myxoid* な間質があれば *immature* と判定され、その評価には割合は考慮されていないと回答した。次に、遺伝子発現解析で同定された遺伝子についてタンパク質レベルでの検討を実施したか、また公共データを用いた検討を行ったかについての質問があった。これに対し申請者は、*MGP* と *PTGIS* の 2 遺伝子について免疫組織化学染色による検討を行っている と回答した。また公共データを用いた解析については *The Cancer Genome Atlas* のデータを用いて今回同定された遺伝子と大腸癌の予後について検討を行なったが、カットオフ値の設定によって予後的意義がある遺伝子の種類が異なってしまう、恣意的な結果となる懸念があるため論文に取り入れることを避けたと回答した。さらに、*PDC grade* 分類の分子生物学的意義で現在わかっていることは何か、との質問があった。申請者は、これに対し *Kajiwara* らの論文を引用し、*PDC grade* 分類において大腸癌の *EMT* に関連する *matrix metalloproteinase-7* や *-9* の mRNA の発現が亢進していること、*L1 cell adhesion molecule* の過剰発現が観察されることが報告されていると回答した。

最後に主査の七戸准教授から、初めに *Invasion front grade* を構成している 3 つの要素の関連性の検討の有無について質問があった。申請者はこれに対し 3 要素の関連をロジスティック回帰分析を行うにあたり検討し、因子間で強い相関関係がないことを確認していると回答した。次に 3 要素のスコア化に際して予後的意義から重み付けを考慮しなかったかについての質問があった。申請者はこの質問に対し、3 要素のスコアについては本研究のコホートを元にしたのではなく、既報を元に予めスコア化したため重み付けを考慮しなかったと回答した。これに対して七戸准教授より、3 要素のハザード比が明らかに異なっているが、スコア化に反映していないことは本研究の *limitation* であり、今後の臨床応用において検討すべき点であるとの指摘があった。最後に、新たに提示した *Invasion front grade* が臨床の場で受け入れられるためにさらに検討すべき点は何か、との質問があった。申請者はこの質問に対し、予後と術後補助化学療法の施行について精度の高い情報をもったコホートで、*Invasion front grade* と術後補助化学療法の施行との関連を検討すること、複数の検査者によって *Invasion front grade* の再現性を評価することが必要であり、今後検討して行きたいと回答した。

この論文は、新たに提示した *Invasion front grade* が *Stage II-III* 大腸癌の予後を強力に層別化できる点において高く評価された。またこれを臨床応用することによって *Stage II-III* 大腸癌の適切な予後の層別化が可能となり、術後補助化学療法の恩恵を得られる症例の選定が可能となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。