



Title	大腸癌根治切除後の異時性遠隔転移再発に関わる因子に関する基礎的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	沢田, 堯史
Description	配架番号 : 2873
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16149号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93545
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAWADA_Akifumi_review.pdf, 審査の要旨



(様式 15)

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 沢田 堯史

主査 教授 平野 聡
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

大腸癌根治切除後の異時性遠隔転移再発に関わる因子に関する基礎的研究
(Studies on factors associated with metachronous distant recurrence
after curative resection of colorectal cancer)

本論文は大腸癌根治切除後に異時性に遠隔転移再発を来した群と無再発の群に対し、遺伝子発現解析と免疫組織化学染色を用いて比較検討し、遠隔転移再発に関わる分子を同定する研究成果の報告である。cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析では、対象をマイクロサテライト安定性の高いステージ I・II の症例に限定して行い、異時性遠隔転移再発に関わる発現変動遺伝子を絞り込み、エンリッチメント解析で細胞外マトリックスや細胞接着に関わる遺伝子セットを上位に認めることを示した。さらに、発現変動遺伝子の中から候補として *TROP2*、*VWCE*、*BMP7* の 3 遺伝子を見い出したことを示した。組織マイクロアレイを用いた免疫組織化学染色による蛋白発現解析では、対象をステージ I・III に拡大し上記 3 因子について検討を行い、3 因子ともに、発現陰性群に比し発現陽性群で異時性遠隔転移再発との有意な関連を示し、多変量解析で *TROP2* は独立した予後予測因子であること、*VWCE* と *BMP7* は独立した再発予測因子であることを示した。また、公共データベースから取得したトランスクリプトームデータを用いて解析を行い、本実験と矛盾しない結果を得たことを示した。3 因子について大腸癌転移再発に関わる機序に関して過去の報告を元に考察し、大腸癌治療への応用のための展望と課題について報告した。

審査にあたり副査の加藤准教授より、本研究の結果からハイリスクな早期大腸癌症例を見い出すことは可能かとの質問があり、申請者は実臨床において切除検体について免疫組織化学染色で各因子の発現を評価することができ、さらに、上記 3 因子いずれかの発現上昇を認める場合はハイリスク症例と考え、より積極的な化学療法や慎重な経過観察を行う等の対応が可能となると回答した。また、解析において術後補助化学療法の有無についての検討がなされていないことについて指摘があり、申請者は予後予測に関わる重要な因子で

あるが、症例数が少なく術後補助療法をした群としない群での検討は含めなかったことを回答した。続いて、論文内の症例数の誤記について指摘があった。

次に副査の田中教授より、遺伝子発現解析に用いた 8 症例について、初回手術から再発までの期間についての質問があり、申請者は初回術後半年以内もしくは 5 年以上経過してからの再発症例はなかったことを回答した。また、転移臓器が肝や肺であり、リンパ行性の転移ではなく、血行性の転移、v 因子に関わる転移だったのではないかとの指摘があった。申請者は多変量解析でも v 因子が独立した再発予測因子として抽出されており、本研究はリンパ行性転移よりも血行性転移による遠隔転移再発に関わる因子に関する検討ができたと考えていると回答した。さらに、qPCR で遺伝子発現を調べた際の染色強度との相関の有無についての質問があり、申請者は免疫組織化学染色で染色評価を行ったのは組織マイクロアレイの組織だけであること、total RNA を抽出した FFPE 切片では免疫組織化学染色による評価を行っていないことを回答し、抗体の妥当性の検証のためには遺伝子発現と染色強度の相関に関する検討が今後、必要であると回答した。

最後に主査の平野教授より、figure legend の記載内容についての指摘があった後、術後補助療法に関する解析の必要性について指摘があり、症例数が少なく解析を行うことができなかったと回答した。次に、遺伝子発現解析では切除時にステージ I・II の診断で異時性に遠隔転移を来した症例について画像で指摘困難だが切除時から遠隔転移があった可能性についての質問に対し、申請者は画像検査では術後半年以内の再発は認めていないことを踏まえ、リンパ節転移のない臨床早期ステージの癌であっても転移能を有するサブクローンが血行性に播種し、原発切除後に異時性に転移巣を形成した可能性があるとは回答した。さらに、ステージ III についても遺伝子発現解析をすべきではなかったかとの質問に対し、申請者は本研究では症例数は少ないものの、パッセンジャー遺伝子が少ないと考えられるマイクロサテライト安定のステージ I・II で遺伝子発現解析を行ったところに新規性を見い出していること、ステージ III を含めた多症例での網羅的な遺伝子発現解析を行うことは費用面で困難であったと回答した。次に、免疫染色の精度について質問があり、申請者は H スコアによる評価は発現を評価する上で信頼性が高いと考えるが、組織マイクロアレイが腫瘍の全体像を反映できていない可能性があるとは回答した。続いて、今回同定された異時性転移再発に関わる因子についてどのように考察が可能かという質問があり、申請者は分子生物学的な機序の検討や、転移臓器先での検討を追加して解析する必要があるが、大腸癌の異時性遠隔転移に関わる因子として、予後予測因子や治療標的分子の一つとなる可能性があるとは回答した。特に、ステージ I・II の症例の中で、積極的な術後サーベイランスおよび補助化学療法を検討すべき症例の選抜基準になる可能性があるとは回答した。

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。