

【4】

氏 名	かな もり あり 瑛 金 森 瑛
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第720号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	α-taxilin overexpression correlates with proliferation activity but not with prognosis of colorectal cancer (α -taxilinは大腸癌の増殖能に関連はあるが、予後への関連はない)
論文審査委員	(主査) 教授 窪 田 敬 一 (副査) 教授 玉 野 正 也 教授 土 岡 丘

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

α -taxilinは細胞内小胞輸送に中心的な役割を果たすsyntaxinに結合する蛋白質であり、神経細胞や消化管に発現している。神経膠芽腫、骨肉腫、メラノーマなどの間葉系細胞由来の腫瘍全般、また前立腺、乳腺などの上皮細胞由来腫瘍において発現の亢進が認められる。特に、肝細胞癌では α -taxilinは増殖能と脱分化に関連があり、腎細胞癌では局所浸潤と予後の悪さに関連があると報告されている。

【目 的】

大腸癌と α -taxilinの関連は明らかになっておらず、大腸癌における α -taxilinの発現の臨床的意義を調べることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院及び国際医療福祉大学塩谷病院の生命倫理委員会の承認を得て、倫理指針に従って行った。

2012-2015年に獨協医科大学病院と国際医療福祉大学塩谷病院で内視鏡的に切除された大腸腺腫内癌20症例を対象に α -taxilinの発現を免疫組織学的に調べた。次に2009-2011年に獨協医科大学病院で外科的に切除されたstage II/IIIの大腸癌57例を対象に α -taxilinの発現と予後との関連を解析した。

α -taxilinの発現レベルは4段階に分類した。Level 3は陰窩底部の増殖帯、リンパ濾胞杯中心の樹状細胞、リンパ濾胞の免疫芽細胞と同程度、Level 2は神経節細胞や胚中心の濾胞B細胞と同程度、

Level 0は染まらないもの、Level 1は0と2の間と定義した。

また、*a*-taxilinはLevel 2、3で過剰発現とした。

2標本のデータはnon-paired/paired t 検定、Student's t 検定を使用した。*a*-taxilinとKi-67指数の相関性はSpearman's順位相関解析を使用した。患者2群間のパラメータは χ^2 検定、Yates' χ^2 検定、Fisherの正確確率検定を使用した。年齢はMann-Whitney U検定、生存曲線はKaplan-MeierとLog-rank検定を使用した。P値は0.05未満で有意とした。統計解析はSPSS ver.23 (IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。

【結 果】

大腸腺腫内癌20例で解析を行った。正常腺管では増殖層は腺窩の下1/2であったが、腺腫では上1/3、腺腫内癌は上1/3から下層へ広がっていた。*a*-taxilin発現レベルはKi-67指数と類似していた。*a*-taxilinとKi-67指数は正常粘膜では下1/3で最も強く発現し、腺腫では上1/3、腺腫内癌では上1/3から下層にかけて発現していた。*a*-taxilin発現レベルとKi-67指数をscattergramにプロットし、両者は正の相関を認めた。また、腺腫内癌では腺腫より有意にKi67指数が高値であった。

次に、局所浸潤を伴うstage II、stage IIIの高分化型または中分化型大腸癌の*a*-taxilinの発現と予後を検討した。ほぼすべての癌の表層で*a*-taxilinは強く発現していたが、深部浸潤部での*a*-taxilin発現は一定していなかった。そこで、局所浸潤部の*a*-taxilinの過剰発現の有無で臨床病理学的因子の関連性について検討を行った。*a*-taxilinの過剰発現と腫瘍浸潤度、リンパ管浸潤や静脈浸潤、リンパ節転移や臨床病期で関連性は認めなかった。生存解析では、*a*-taxilin過剰群では5年無再発率は低いと傾向が見られたが有意差は認めず、5年生存率でも有意差は見られなかった。以上の結果から、*a*-taxilin発現は大腸癌の予後との関連は認めなかった。

【考 察】

癌の悪性度は増殖能や破壊的な深部への浸潤、転移で決められるため、癌細胞の浸潤や増殖能によって決まる。そのため、局所浸潤部と*a*-taxilinの発現と予後因子について検討したが、予後へは影響は認めなかった。現在*a*-taxilinとの関連が指摘されている肝細胞癌や腎細胞癌は前癌病変が知られておらず、腫瘍の大部分がde-novo発生である。大腸癌の大部分はadenoma-carcinoma sequenceが知られており、腺腫では腺腫内癌と同様に既に*a*-taxilinは強く発現しているため、*a*-taxilinは腫瘍マーカーとならなかった。

また、大腸癌と肝細胞癌・腎細胞癌は組織学的な構成の違いがある。大腸癌は比較的間質の多い腫瘍だが、肝細胞癌や腎細胞癌は間質量が少ない。*a*-taxilinは線維芽細胞のような間質細胞で発現しており、そのことが大腸癌の増殖能と予後との関連の解析に影響を与えている可能性が考えられる。

【結 論】

a-taxilinは大腸癌における細胞増殖のマーカーとなるが、腫瘍マーカーや予後の指標とはならなかった。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

α -taxilinは中央膜輸送システムを構成するシタキシンとの接合パートナーである。 α -taxilin発現は人間の神経膠芽腫、肝細胞癌、腎細胞癌の発達に関連している。大腸癌での α -taxilinの発現は検討されておらず、本研究では、大腸癌における α -taxilinの発現と臨床的意義を調べることを目的とした。はじめに正常の大腸粘膜腺窩を上中下の3区分に分類した。大腸の腺腫内癌を免疫組織学的解析し、 α -taxilin発現は腺腫と腺腫内癌の両者の指標となるKi-67との関連を認めた。腺窩の上1/3では腺腫、腺腫内癌のいずれも同様に α -taxilinは強く発現していた。 α -taxilinの発現はKi-67発現と類似しており、 α -taxilin発現は大腸腫瘍の増殖能に関連があることを示した。次に、局所浸潤を伴う大腸癌stage II、III 57例を対象に α -taxilin発現と予後を検討した。 α -taxilin発現レベルは腫瘍表層では高い結果であったが、腫瘍深部では一定しておらず、 α -taxilinの過剰発現の有無で臨床的意義を検討した。腫瘍の深達度や静脈浸潤、リンパ管浸潤、リンパ節転移、遠隔転移、病期で α -taxilinの過剰発現の有無では有意差は認めなかった。また、無再発期間や生存率についても過剰発現の有無で有意差は認めなかった。以上から、深部の α -taxilin発現レベルは局所浸潤や予後に関連は認めなかった。結論として、 α -taxilin発現は大腸癌の増殖マーカーとなるが、癌のマーカーや予後の指標とはならなかった。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、下部消化管内視鏡検査や手術時に採取された腫瘍検体を用い、免疫染色法を用いて、大腸癌の α -taxilin発現を解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

α -taxilinの発現・臨床的意義に関しては、肝細胞癌や腎細胞癌で過去に検討されているが、大腸癌では報告がなく、この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、大腸腫瘍における α -taxilinの発現、並びに臨床的意義を検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、消化器病学、病理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、確立された実験手法と統計解析を用いて、大腸腫瘍の α -taxilinの発現、臨床的意義について解析している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、消化器内視鏡学、消化管病理学を含めた消化器病学、腫瘍学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器病学や消化管病理学の理論と実践を学んだ上で、作業仮説を立て、実験計画を立

案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Oncology Letters

（14 : 1471-1476, 2017）