



Title	Stromal VCAN expression as a robust prognostic biomarker for disease recurrence in stage II-III colorectal cancer( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	千田, 峻
Citation	
Issue Date	2016-03-24
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/540">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/540</a>
Rights	Fulltext: This is the Author's Original Version of "Carcinogenesis. 2016 Sep;37(9):878-887. doi: 10.1093/carcin/bgw069". This article has been accepted for publication in "Carcinogenesis" Published by Oxford University Press.
DOI	
Text Version	ETD

## 論文内容要旨

しめい 氏名	ちだ しゅん 千田 峻
学位論文題名	Stromal VCAN expression as a robust prognostic biomarker for disease recurrence in stage II-III colorectal cancer (StageII-III 大腸癌の予後バイオマーカーとしての間質遺伝子 VCAN 発現)
<p>大腸癌は、臨床的にも分子生物学的にも多様な疾患である。新規薬剤や治療の高度化など急速な進歩を遂げる中、現在求められるのは個々の症例に応じて治療を個別化・最適化するための指針である。国際標準として大腸癌術後補助化学療法は StageIII 症例のみが対象となり Stage II 症例については議論の余地がある。本研究の目的は再発リスクの高い症例を抽出する新規の予後予測バイオマーカーの開発である。我々は二つの公開マイクロアレイデータセットを用い、大腸癌の無再発生存期間と有意に関連し (<math>P &lt; 0.05</math>) かつ腫瘍特異的に発現変動する (<math>P &lt; 0.001</math>) 遺伝子を分析し 8 つの遺伝子を同定した。候補遺伝子の局在を明らかにするためにレーザーマイクロダイセクション法にて大腸癌の上皮成分と間質成分を個別に解析した公開データセットを用いた。その中で VCAN は癌間質特異的に高発現していた。またフローサイトメトリー法により分離した大腸癌の癌細胞や癌関連線維芽細胞、血管内皮細胞などを個々に分析した公開データセットを用いて発現を解析した結果、VCAN は癌関連線維芽細胞に特異的に発現を認めた。さらに Stage II-III 大腸癌 453 例と Stage II 大腸癌 89 例によるそれぞれ独立した公開マイクロアレイデータセットを用いて検証を行ったところ、どちらも VCAN 高発現は不良な無再発生存と有意に関連していた (<math>P = 0.0334</math>, <math>P = 0.0041</math>)。我々は新規の着眼点として、大腸癌間質遺伝子の一つ VCAN が予後予測バイオマーカーになり得るか検討した。当科で手術を受けた 338 例の大腸癌患者の手術摘出標本を用いて大腸癌間質における VCAN 発現を免疫染色法により予後との関連を検討した。染色強度をスコア化し 2 分化したところ間質における VCAN 高発現症例は全 Stage においても、Stage II-III においても統計学的に有意に無再発生存期間の低下を認めた。さらに、結腸のみに限定した場合、Stage II-III (<math>P = 0.0003</math>) においても Stage II のみ (<math>P = 0.0029</math>) においても非常に有意な無再発生存期間の低下を認めた。一方、直腸においては予後との相関は認めなかった。また臨床病理学的特徴を検討したところ、ステージ分類、T 分類、N 分類、M 分類は癌の進展に伴い VCAN 発現が亢進することが確認された。結腸癌 Stage II-III 症例での多変量解析では無再発生存期間に関して、VCAN 発現 (<math>HR 8.98, P = 0.004</math>) 及びリンパ節転移の有無 (<math>HR 3.58, P = 0.008</math>) が統計学的有意差のある独立予後因子として示された。大腸癌の、特に結腸癌間質における VCAN 発現が予後予測バイオマーカーになり得る可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

## 学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 18 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏名 千田 峻

学位論文題名 Stage II・III大腸癌の予後バイオマーカーとしての間質遺伝子 VCAN 発現

本研究は、Stage II・III大腸癌の予後予測バイオマーカーの開発を目的として、複数の予後情報を含む網羅的遺伝子発現情報の公開データベースによる遺伝子発現、および著者の所属施設における大腸癌症例の免疫染色と予後情報を検討し、大腸癌のうち特に Stage II・III結腸癌間質における VCAN 発現が予後予測バイオマーカーとなり得ることを明らかにした。これらの結果は新規性に富み、また補助化学療法を含む大腸癌治療の個別化に寄与する重要な情報と思われ、学位論文授与に十分値すると考えられる。

論旨は明確で結果は十分に検討されており、大幅な変更を要する意見はなかった。ただし、VCAN の臨床的意義として特に治療選択におけるバイオマーカーとしての意義に注目すると、現状では特に Stage II・III結腸癌における術後化学療法の選択との関連が問題となることから、補助化学療法の有無でのサブグループ解析を結果に加え、さらに考察に加筆することとなった。また複数の公開マイクロアレイ・データセットと著者の所属施設における大腸癌症例を含む解析を行っているため、対象の設定がやや複雑となった。これを解決するために、研究全体を俯瞰するための一助として Supplementary Figure 1 に Study design として図表を加えていただいた。その他の修正点は審査内容に示すとおりである。

本研究は今後のさらなる発展性を認めることから、臨床応用へ向けて既知の臨床因子との組み合わせ解析、あるいは生検材料による検討の可能性、面積染色における染色性評価およびカットオフ値の考え方、組織型の違いや間質の割合を考慮した評価方法の確立、生検や血清学的なアプローチ、などの点が今後の課題として指摘された。これらの課題を踏まえ前向き研究により検証されれば、大腸癌間質における VCAN 発現の大腸癌予後予測バイオマーカーとしての臨床的意義がさらに明確になることが期待される。

論文審査委員	主査	会津医療センター外科学講座	教授	斎藤 拓朗
	副査	臓器再生外科学講座	准教授	見城 明
	副査	消化器病態学	講師	片倉 響子