

論 文 内 容 要 旨

題目 Role of thrombospondin-1 expression in colorectal liver metastasis and its molecular mechanism

(大腸癌肝転移における Thrombospondin-1 発現の役割とその分子メカニズム)

著者 Hiroki Teraoku, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Masato Yoshikawa, Chie Takasu, Jun Higashijima, Satoru Imura, Mitsuo Shimada.

平成 28 年 9 月発行 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 第 23 巻第 9 号 565-573 ページに発表済

内容要旨

大腸癌患者において肝転移は最も重要な予後因子の一つであり、肝転移を制御することは大腸癌患者の予後延長に重要である。Thrombospondin-1 (THBS-1) は組織修復やリモデリングに関与する糖タンパクで、hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)により制御されることが知られており、また THBS-1 は TGF- $\beta$  の誘導による腫瘍増殖の抑制効果や血管新生抑制効果を持つことが報告されている。実際に、乳癌、肺癌、子宮頸癌等で THBS-1 の低発現が予後不良と相関することが報告されている。しかしながら、転移病巣である大腸癌肝転移での報告はない。そこで、今回我々は、大腸癌肝転移における THBS-1 発現の意義とともに、分子生物学的機序についても検討した。

初回肝切除を施行した大腸癌肝転移症例のうち治癒切除を施行し得た 94 例を対象とし、免疫組織化学染色にて肝転移巣における THBS-1 発現を染色強度と染色面積で評価し、THBS-1 高発現群(35 例)、低発現群(59 例)の 2 群に分けた。腫瘍増殖の評価として Ki-67 labelling index(LI)、血管新生の評価として microvessel density(MVD)、上皮間葉転換関連因子として E-cadherin 発現、さらに HIF-1 $\alpha$  発現について免疫組織化学染色にて評価し、THBS-1 発現との相関を検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1. THBS-1 低発現群は、大腸癌 Grade が有意に高く(低発現:61.0% vs. 高発現:

## 様式(8)

- 31.4%)、また原発巣のリンパ節転移が多かった(67.8% vs. 42.9%)。
2. THBS-1 低発現群は生存率が有意に不良で (3 年生存率 65.4% vs. 96.7%)、無再発生存率についても不良な傾向を認めた(3 年無再発生存率 24.1% vs. 49.6%)。
  3. THBS-1 低発現は全生存率における多変量解析にて大腸癌 Grade(ハザード比 1.67)と共に独立予後規定因子として同定された(ハザード比 2.82)。
  4. THBS-1 低発現は Ki-67 LI 高値(58.9% vs. 37.1%)、E-cadherin 低発現(57.6% vs. 77.1%)、HIF-1 $\alpha$  高発現(79.7% vs. 60.0%)と相関を認めた。さらに HIF-1 $\alpha$  高発現は Ki-67 LI 高値と相関(20.0% vs. 62.5%)を認めた。

以上より、大腸癌肝転移症例において THBS1 低発現は独立した予後不良因子であり、その機序として HIF-1 $\alpha$  が THBS-1 抑制を介し腫瘍増殖を亢進し、上皮間葉転換を誘導することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1353 号	氏名	寺奥 大貴
審査委員	主査 高山 哲治 副査 丹黒 章 副査 常山 幸一		

題目 Role of thrombospondin-1 expression in colorectal liver metastasis and its molecular mechanism  
(大腸癌肝転移における Thrombospondin-1 発現の役割とその分子メカニズム)

著者 Hiroki Teraoku, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Masato Yoshikawa, Chie Takasu, Jun Higashijima, Satoru Imura, Mitsuo Shimada.  
平成 28 年 9 月発行 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 第 23 巻第 9 号 565-573 ページに発表済  
(主任教授 島田 光生)

要旨 大腸癌患者において肝転移は最も重要な予後因子の一つであり、肝転移を制御することは大腸癌患者の予後延長に重要である。Thrombospondin-1 (THBS-1)は組織修復やリモデリングに関与する糖タンパクで、hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )により制御されることが知られており、これまでに乳癌、肺癌、子宮頸癌等で THBS-1 の低発現が予後不良と相関することが報告されているが、大腸癌では検討されておらず、転移病巣で調べた報告もない。

申請者らは、治癒切除した大腸癌肝転移 94 症例を対象に THBS-1 発現を調べ、大腸癌肝転移におけるその意義及び肝転移の分子機序を検討した。肝転移巣における THBS-1 発現は免疫染色を行い染色強度と染色面積で評価し、高発現群(35 例)と低発現群(59 例)の 2 群に分けた。腫瘍増殖能は Ki-67 labelling index (LI)、血管新生の評価は microvessel density (MVD)、上皮間葉転換関連因子として E-cadherin 発現、ならびに HIF-1 $\alpha$  発現を免疫染色により評価し、THBS-1 発現との関連を検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1. THBS-1 低発現群は、高発現群に比べて大腸癌肝転移 Grade が有意に高く (grade B/C 61.0% vs. 31.4%)、またリンパ節転移陽性率が有意に高かった (67.8% vs. 42.9%)。
2. THBS-1 低発現群は生存率が有意に低く (3 年生存率 65.4% vs. 96.7%)、無再発生存率も低い傾向にあった (3 年無再発生存率 24.1% vs. 49.6%)。
3. 24.1% vs. 49.6%)。
4. 全生存率における多変量解析では、THBS-1 低発現は独立予後規定因子として同定された (ハザード比 2.82)。
5. THBS-1 低発現は Ki-67 LI 高値 (58.9% vs. 37.1%)、E-cadherin 低発現 (57.6% vs. 77.1%)、HIF-1 $\alpha$  高発現 (79.7% vs. 60.0%) と相関を認めた。また HIF-1 $\alpha$  高発現は Ki-67 LI 高値 と相関 (20.0% vs. 62.5%) を認めた。

以上より、大腸癌肝転移症例において THBS-1 低発現は独立した予後不良因子であり、その機序として HIF-1 $\alpha$  が THBS-1 抑制を介して腫瘍増殖を促進すること、ならびに上皮間葉転換の関与が示唆された。

本研究は、大腸癌肝転移の新たな治療法開発に有益な示唆を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判断した。