

論文の要旨

申請者 末山貴浩

研究論文題目

大腸癌における線維性癌間質の形態的特徴に着目した腫瘍先進部の解析

— その臨床応用と筋線維芽細胞および *periostin* との関連に関する研究

1 目的

大腸癌において、簇出などの腫瘍先進部の癌組織の病理学的所見が腫瘍の生物学的悪性度をよく反映することが知られている。一方、近年では癌間質が注目され、これが癌細胞と微小環境を構築し、腫瘍の浸潤・転移に影響を及ぼしていることが示されているが、腫瘍先進部に特異的に出現する癌間質の特徴は十分に解明されていない。我々の教室では大腸癌の腫瘍先進部における線維性癌間質の形態的特徴に基づき、成熟した間質 (Mature stroma)、未熟な間質 (Immature stroma)、その中間にあたる間質 (Intermediate stroma) に分類することが可能であることを報告してきたが、この所見の臨床応用と分子生物学的特徴については十分に明確ではない。本研究では、予後予測の観点から線維性癌間質の評価を大腸癌の治療選択の基準の一つとして用いる意義があるかどうかを明らかにし、さらに線維性癌間質の形態を規定する分子生物学的因子の探索を目的とした。

2 対象並びに方法

大腸癌治癒切除症例において予後転帰の観点から両極にある Stage II 症例 (予後良好症例) と N3 症例 (予後不良症例) を対象とし、切除標本における腫瘍先進部の線維性癌間質の形態を分類して再発との関連を検討した。また、原発巣の手術標本において抗 α -smooth muscle actin 抗体を用いた免疫組織化学染色にて

筋線維芽細胞を同定し、線維性癌間質の形態的所見との関連を検討した。さらに、事前に同意の得られた症例については、術中に原発巣より新鮮凍結標本を採取して periostin の mRNA およびタンパク質の発現を検討し、線維性癌間質との関連性を評価した。

3 結 果

1) Stage II 及び N3 大腸癌症例のいずれにおいても、線維性癌間質の成熟度に基づく予後の層別化が可能であり、線維性癌間質は再発に関する独立した危険因子であった。

2) 線維性癌間質の成熟度が低い症例群では筋線維芽細胞が有意に増殖していた。筋線維芽細胞の分布が疎らである focal type の症例に比較して分布が広範である diffuse type の症例は有意に予後不良であった（3年無再発生存率：各々84.4%、61.5%）。

3) 免疫組織化学染色法による periostin 発現の陽性率は、筋線維芽細胞 focal type の 28.9%に比較し、diffuse type は 88.6%と有意に高率であった。また、3年無再発生存率は periostin 陰性が 93.4%、periostin 陽性例は 55.1%と、陽性例で有意に予後不良であった。

4) 線維性癌間質と periostin の関連について、線維性癌間質の形態別に成熟度が低い症例において、periostin mRNA の発現が有意に増強していた。また、periostin タンパク質の発現においても同様の結果を得た。一方、同一腫瘍内における heterogeneity に注目して検討したところ、成熟度の高い部位に比較して低い部位で periostin mRNA およびタンパク質の発現が増強していた。

4 考 察

大腸癌における線維性癌間質の形態分類は、根治的切除を施行した進行大腸癌症例のうち、最も予後が不良な集団である N3 症例と、最も予後が良好な集団である Stage II 症例のいずれにおいても高い予後分別能を示し、いずれの集団においても既存の臨床病理学的因子を凌駕する独立した予後指標であった。線維性癌間質を評価することで、術後補助化学療法の適応や術後サーベイランス方法の個別化に寄与できる可能性があり、今後、大規模な多施設症例集積による前向き研究による検証を行う価値があると考えられた。また、本研究において線維性癌間質の形態的特徴は、筋線維芽細胞の分布と、筋線維芽細胞から分泌される periostin の発現と密接に相関していることが明らかとなった。未熟な間質を伴う腫瘍ほど転移・再発能が高いことの背景となっている可能性が示唆されると共に、大腸癌細胞が浸潤・転移能獲得する上での癌微小環境の重要性を示唆する所見であると考えられた。

5 結 論

線維性癌間質の形態的特徴に基づく分類は大腸癌の生物学的悪性度をよく反映しており、予後を適格に層別化することができることから、大腸癌症例における個別化治療に寄与しうる。筋線維芽細胞及び periostin が線維性癌間質の形態学的特徴に関連していると考えられた。