

氏名	山寺 勝人		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 6 2 5 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	令和2年2月21日		
論文題目	大腸癌先進部所見である budding の抗癌剤治療効果予測における有用性に関する研究		
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学 教授	久松	理一
	東京医科歯科	教授	北川 昌伸
	大 学		
	浜松医科大学 教授	梶村	春彦

#### 審査の結果の要旨

病理所見における大腸癌の簇出 (budding) は予後不良因子として報告される腫瘍先進部所見であり、近年、化学療法抵抗性と密接な関連を有する上皮間葉転換 (EMT) を組織形態学的に反映する所見として注目されている。申請者の研究は、進行大腸癌症例における budding の化学療法効果予測因子としての意義を明らかにすることを目的としたものである。

まず、申請者は StageII 大腸癌 314 例を対象としてヘマトキシリン・エオジン (HE)染色を用いて budding を評価することの妥当性を、cytokeratin 免疫組織化学染色と比較し、HE 染色による評価は cytokeratin 免疫組織化学染色を用いた場合と比較して予後分別能はより良好であることを示した。そのうえで、StageIII 大腸癌 586 例を対象として、budding の予後不良因子としての意義を検討した結果、StageIII 大腸癌 budding 高度症例は 5 年全生存(OS) 率 72.7%、5 年無再発生存(RFS) 率 56.4%であり、軽度症例 (5 年 OS 率 83.0%、5 年 RFS 率 70.6%) と比較し予後不良であった ( $P=0.0012$ 、 $P=0.0003$ )。また、DNA ミスマッチ修復機能に異常を認めない StageIII 大腸癌 546 例の検討では、5 年 RFS が budding 軽度症例ではフッ化ピリミジン単独療法施行群(84.4%)と手術単独群(63.1%)との間に差がみられた( $P=0.0011$ )。一方、budding 高度症例では 5 年 RFS は両群間で有意差はみられず、budding の程度はフッ化ピリミジン製剤の治療効果予測因子であることが示された。

次に StageIV 大腸癌 106 例を対象として、budding の程度と化学療法の治療

効果との関連について検討した結果、オキサリプラチンを含む化学療法レジメンにより、30%以上の腫瘍縮小が得られた割合は、budding 軽度症例と高度症例でほぼ同等の結果を示した。また、内視鏡下生検組織中の intratumoral budding (ITB)が腫瘍先進部の budding と相関するかどうかについて、術前内視鏡下生検で評価し得た StageIII 大腸癌 481 例を対象として検討した結果、術前内視鏡下生検組織中の ITB の中央値は切除検体の budding 軽度群で 1 個/200 倍視野、budding 高度群で 2 個/200 倍視野となり( $P<0.0001$ )、budding の程度を反映していた。

本研究結果は budding が進行大腸癌症例に対する術後補助化学療法化学療法の治療効果予測や薬剤選択に利用できる可能性を示した点において臨床的価値があると考えられ、さらに内視鏡下生検を用いた ITB 測定の将来的な臨床応用まで検討している。本研究には後方視的研究である点、budding や ITB の判断方法の標準化など更なる課題が残されているものの、budding の大腸癌予後因子、化学療法選択におけるバイオマーカーとしての可能性を示唆する研究として学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。