

氏名	永田 健		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 7 0 4 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5年2月17日		
論文題目	Stage IV 大腸癌先進部における簇出およびメソテリン発現の臨床的意義に関する研究		
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授	久松	理一
	和歌山県立	教授	江幡 正悟
	医科大学		
	浜松医科大学	教授	梶村 春彦

審査の結果の要旨

申請者の教室はこれまで Stage III 大腸癌先進部の簇出 (budding) が予後不良因子であること化学療法抵抗性因子であることを報告してきた。今回、申請者は Stage IV 大腸癌患者において budding の存在および網羅的解析の結果 budding と最も強く発現が関連した機能遺伝子である mesothelin (MSLN) の発現が予後や生物学的悪性度と関係するかを検討した。本研究では、まず Stage IV 大腸癌を対象として、①原発巣における budding の予後ならびに癌薬物療法効果の予測因子としての意義、②原発巣における MSLN 発現の予後ならびに癌薬物療法効果の予測因子としての意義を明らかにし、さらに、③MSLN 発現が癌細胞の生物学的悪性度に及ぼす影響を分析し、抗 MSLN 抗体による抗腫瘍効果を検討した。

まず Stage IV 大腸癌原発巣先進部の budding の程度を評価し、弱い順から BD1、BD2、BD3 に分類すると BD1+BD2 群と BD3 群の 2 群間で予後および化学療法効果との関連を比較検討すると、BD3 群は BD1+BD2 群と比較し予後不良であった (5 年生存率: 18.4% vs 40.5%, $P < 0.001$)。多変量解析の結果、budding は既存の予後因子とは独立して予後に関与した ($P = 0.009$)。さらに化学療法施行後に 20%以上の腫瘍増大を呈する症例の割合は、BD1+BD2 群 (9.8%) に比較して BD3 群 (19.7%) で高率な傾向を認めた ($P=0.094$)。

原発巣切除後に転移巣に対する全身化学療法が実施された Stage IV 大腸癌において MSLN 発現を高発現および低発現の 2 群に分類した結果、Stage IV 大腸癌では MSLN 高発現群は低発現群より予後不良であることが示された (3 年全生存率: 23.5% vs 41.5%, $P=0.012$)。また、化学療法後に 20%以上増大する症例の割合を検討すると、MSLN 高発

現群と MSLN 低発現群では各々31.0%、13.5%であり、MSLN 発現の程度と化学療法抵抗性には有意な関連が存在した (P=0.028)。MSLN 強制発現株 ERC-DLD-1 を用いた *in vitro* の実験では MSLN 発現は増殖能、遊走能、浸潤能、足場非依存性増殖能において悪性を上昇させ、その作用は、抗 MSLN 抗体によって抑制された。

本研究は budding およびそれに関連する分子 MSLN が Stage IV 大腸癌の予後や進展に影響を及ぼすことを見出し、さらに抗 MSLN 抗体の治療応用への可能性を示した点で優れた研究と考えられ、学位取得論文としてふさわしいと判断された。