

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 永田 健

2 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

3 論文の内容の要旨（博士：2000字程度）

（1）目的

Stage IV 大腸癌は、**Stage III** 以下と比較し治癒率が著しく低い。抗癌剤治療の進歩により成績改善が認められているものの、その効果は症例ごとに不均一であり、抗癌剤効果予測法確立や抗癌剤無効症例への新たな標的治療の開発が課題となっている。

大腸癌先進部に出現する簇出（budding）は **Stage I～III** 症例において腫瘍の生物学的悪性度をよく反映することが知られており、教室にて施行した網羅的遺伝子発現解析では、budding と最も強く相関する機能遺伝子として Mesothelin (MSLN) が抽出されている。しかし、**Stage IV** 大腸癌における budding の検討は少なく、MSLN 発現程度の臨床的意義は明らかにされていない。

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 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、③実験的検討から MSLN 発現が癌細胞の生物学的悪性度に及ぼす影響を分析すると共に、抗 MSLN 抗体により MSLN 経路をブロックすることの意義を明らかにすることを目的とした。

（2）対象と方法

ア **Stage IV** 大腸癌 362 例を対象とし、Hematoxylin-Eosin 染色標本を用いて原発巣先進部の budding の程度を評価し、BD1、BD2、BD3 に分類した。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した。

イ 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 254 例を対象として、免疫組織化学染色により MSLN 発現を評価した。MSLN 発現程度により高発現および低発現の 2 群に分類し、予後および化学療法効果との関連を比較検討した。

ウ MSLN 発現を認めない大腸癌細胞株 DLD-1 と MSLN 強制発現株 ERC-DLD-1 において、増殖能、遊走能、浸潤能、足場非依存性増殖能を評価し、MSLN 発現の悪性度への影響について評価した。さらに、MSLN モノクローナル抗体の投与による悪性度制御効果について検討した。

(3) 結果

- ア Stage IV 大腸癌症例における全生存率に関する予後解析から、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 ($P = 0.009$)、本因子により転移巣切除の有無にかかわらず予後の層別化が可能であった。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 ($P = 0.094$)。
- イ 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、①と同様に化学療法後に 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 ($P = 0.028$)。
- ウ ERC-DLD-1 は DLD-1 と比較し、増殖能、浸潤能、遊走能、足場非依存性増殖能がいずれもが有意に高く、これらの所見にみられる ERC-DLD-1 の悪性度は抗 MSLN 抗体投与により抑制された。一方、DLD-1 において抗 MSLN 抗体の影響は観察されなかった。

(4) 考察

近年、悪性中皮腫、卵巣癌、膀胱癌といった癌腫では MSLN を標的分子とした分子標的治療の第 1 相試験が進められ、高い忍容性に加え良好な治療効果が報告されている。本研究では、まず、臨床検討から Stage IV 大腸癌における MSLN 発現が予後予測や抗癌剤治療抵抗性予測のバイオマーカーとなることが示された。さらに、実験的検討から MSLN 発現には癌悪性度を増強する作用が存在し、この現象は抗 MSLN 抗体により抑制されることが確認された。

現在、MSLN を高発現する大腸癌は Stage IV 大腸癌の中でも治療抵抗性集団の一角を占めていると解釈されるが、既存の治療では制御の難しい本集団に対して、MSLN をターゲットとした分子標的治療が予後改善のための新しい治療戦略となる可能性が示されたと考えられる。

(5) 結論

Stage IV 大腸癌における budding および MSLN 発現の程度は、共に予後規定因子であり、また化学療法抵抗性と関連することが示された。大腸癌細胞株における MSLN 発現は癌細胞の増殖能、浸潤能、遊走能および足場非依存性増殖能の強化に影響を及ぼしていることが示唆されるとともに、MSLN を発現する癌細胞株では抗 MSLN 抗体により悪性度が抑制されることが示された。

4 キーワード

「Stage IV 大腸癌」、「Mesothelin」、「免疫組織化学染色」、「化学療法抵抗性」