

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 平林 祥

論 文 題 目

The Significance of Molecular Biomarkers on Clinical

Survival Outcome Differs Depending on Colon Cancer Sidedness

(結腸癌は側性により予後予測マーカーが異なる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 


名古屋大学教授

委員

中村 栄男 

名古屋大学特命教授

指導教員

小池 聖彦 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、癌特異的メチル化マーカーの定量的解析と、モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的染色で p53 蛋白/ERCC1 蛋白の発現解析を行い、予後データとの関連を検討することで、結腸癌の側性別に予後因子となりうる項目を検索した。右側結腸癌では高メチル化を来した症例が、左側結腸癌では p53 蛋白の異常発現を呈した症例が有意に多く認められた。予後因子の解析の結果、右側結腸癌では高メチル化が予後良好な因子となった。一方、左側結腸癌では T 因子が予後不良因子として、p53 蛋白の異常発現が予後良好な因子として抽出され、予後を規定する分子生物学的異常は側性によって異なる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. p53 蛋白の異常発現は側性に関わらず、T 因子・N 因子、リンパ管侵襲陽性など、進行度や悪性度の高い症例と相関していた。この傾向は、左側結腸癌で p53 蛋白の異常発現が予後良好な因子となった結果との矛盾を生じている。左側結腸癌の症例で解析を進めると、術後補助化学療法を受けていない症例では p53 蛋白の発現による予後の有意差を認めなかったが、術後補助化学療法を受けた症例では、p53 蛋白の異常発現症例で有意に予後良好となった。以上より、左側結腸癌の症例では、p53 蛋白の異常発現が化学療法感受性に影響を及ぼし、予後を延長させた可能性が考えられた。

2. 本研究では、メチル化マーカーの候補として *KIF1A*、*PAX5*、*VGF* について定量的メチル化特異的 PCR (QMSP) を行い、2 種類以上の遺伝子でメチル化を認めた症例を高メチル化群、1 種類以下で認めた症例を低メチル化群と定義した。他のグループ分けとして、0-2/3 種類の比較、及び 0-1/2/3 種類の 3 群比較を行ったが、側性によるメチル化の頻度に有意差は認められず、またいずれの側性でも予後良好ならびに予後不良の因子とはなりえなかった。以上より、本研究で候補とした 3 種類のメチル化マーカーにおいては、側性間の比較や予後因子の抽出に 0-1/2-3 種類の群間での検討が最も有効と考えられた。

3. 結腸癌に対する化学療法において、従来の 5-FU を含むレジメンや分子標的治療薬は、右側に比して左側で奏効率が高いとされる。特に術後補助化学療法は、マイクロサテライト安定性あるいは低頻度マイクロサテライト不安定性の患者でより効果的であることから、左側結腸癌の予後改善に寄与している。一方、切除不能・進行再発結腸癌の症例では、免疫チェックポイント阻害剤の効果は右側結腸癌でより高く、高頻度マイクロサテライト不安定性がその背景にあるとされている。このように、側性による分子生物学的特徴の差異が、化学療法薬の有効性及び予後に影響を与える可能性が近年多く報告されている。

本研究は、側性別の予後因子を探索する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	平 林 祥
試験担当者	主査	柳野正人	副査 ₁	安藤雄一
	副査 ₂	中村孝男	指導教員	小沢聖彦
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. p53発現の予後に与える影響が左右で逆の傾向を示した点について 2. メチル化の頻度を規定するグループ分けについて 3. 側性間における化学療法薬の奏効率の差異について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				