

氏 名	大嶋 智子
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第143号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Downregulated P1 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4 α expression in human colorectal carcinoma is a new prognostic factor against liver metastasis (大腸癌における HNF4 α -P1 の発現低下は肝転移の新しい予後因子である)
論文審査委員	主査 教授 味 岡 洋 一 副査 教授 青 柳 豊 副査 教授 内 藤 眞

博士論文の要旨

【はじめに】大腸癌治癒切除例の5年生存率は約80%と良好であるが、肝転移例の予後は極めて不良である。大腸癌の予後因子として肝転移は最も重要であり、大腸癌の治療成績向上のためには、肝転移の可能性を的確に予測することが不可欠である。Hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF4 α) はリガンド不明の核内受容体であり、脂質や糖などの代謝に関与する遺伝子を転写調節している。近年、HNF4 α の9つのアイソフォームの存在が明らかになった。HNF4 α と癌の関連についての報告は少ないが、腎細胞癌や肝細胞癌において HNF4 α の発現低下が癌化に関与しているのではないかという報告がある。申請者は大腸癌組織での HNF4 α の発現および肝転移との関連について比較検討を行った。

【材料および方法】新潟大学医歯学総合病院において外科切除された大腸癌 63 症例について、抗 HNF4 α (P1、P2、P1/P2) 抗体を用いて免疫染色を行い、その陽性率と大腸癌の組織型、深達度、Dukes 分類、肝転移の有無との関係について統計解析を行った。また、手術時に肝転移を有しなかった症例 34 例について生存解析を行った。同様の材料で、今まで大腸癌の進展と関与が報告されている MUC1、CD10 についても同様の統計解析を行った。また、大腸癌株における蛋白発現を、HNF4 α 抗体を用いたウェスタンブロットで検討した。

【結果】正常大腸粘膜は免疫染色で P1、P2、P1/P2 抗体ともに陽性であった。大腸癌組織では P2、P1/P2 抗体では全例で陽性であったが、P1 抗体では陰性例を認めた。大腸癌の組織型による P1 発現の違いは見られなかった。深達度が pT2 の症例は P1 陽性 86%、pT3 では 62%、pT4 では 41% と陽性率の低下を認め、pT2 と pT4 間で陽性率に有意差を認めた。Dukes 分類では、Dukes A は 100%、B は 85%、C は 62%、D は 46% であり、癌の進行に伴い陽性率が低下し、Dukes C / D での陽性率 (50%) は Dukes A / B での陽性率 (87%) に比較して有意に低かった。次に症例を、肝転移を有しない群、同時性肝転移(手術時に肝転移を認める)を伴う群、異時性肝転移(術後に肝転移を認めた)を有した群の3群に分け比較検討した。異時性肝転移を有した群の P1 陽性率 (17%) は肝転移を有しない群 (75%) に比し有意に低かった。さらに、手術時肝転移が無く、現在も経過追跡がなされている 34 例について生存

解析を行った。P1 陽性例に比し、P1 陰性例は生存率が低い傾向にあった ($p=0.057$)。また、MUC1、CD10 についても同様に統計解析を行ったが、pT2 と pT3 間に MUC1 発現に関してのみ統計的有意差を認めた。4 種の大腸癌株 (Caco2、DLD-1、HCT116、SW480) を用いたウエスタンブロットでは、高分化癌で予後の良い腫瘍由来の Caco2 株は P1 蛋白陽性であったが、予後不良腫瘍由来の DLD-1 株では陰性であった。P2、P1/P2 蛋白は全大腸癌株で発現していた。

【考察】転移を有する大腸癌 (Dukes C / D) での P1 発現は、転移を有しない大腸癌 (Duke A / B) に比較して著明に低かった。また、異時性肝転移症例も肝転移を有しない症例に比し有意に低下していた。これらの結果は、P1 の発現低下が転移癌へ進展することに関与していることを示唆している。生存率解析においても P1 陰性例は生存率が低い傾向にあった。本研究で P1 の発現と転移の関連は明らかとなったが、その機序は明らかではない。P1 が claudin-6、claudin-7、occludin などの接着因子の発現を誘導しているとの報告もあり、癌と接着因子との関連性が示唆されていることから、大腸癌の進展にも接着因子の関与が推察される。

本研究によって HNF4 α (P1) が、大腸癌において異時性肝転移および予後を推測する有効なマーカーとなりうることを示唆された。今後、HNF4 α (P1) の癌転移機序における役割の解明と、症例の追跡による生存、予後のさらなる検討が必要と考えられる。

(論文審査の要旨)

大腸癌の治療成績向上のためには、肝転移の可能性を的確に予測することが不可欠である。本研究は、脂質や糖などの代謝に関与する遺伝子の転写調節を行っている hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF4 α) の大腸癌における発現と肝転移との関連を検討した。外科切除大腸癌 63 症例を対象に、抗 HNF4 α 抗体 (P1, P2, P1/P2) を用いた免疫染色を行った。P2, P1/P2 は正常および大腸癌組織全例で陽性であったが、P1 抗体陽性率は、肝転移陽性例が陰性例に比べ有意に低かった (50% vs. 87%)。また異時性肝転移例の P1 陽性率 (17%) も肝転移陰性例に比べ有意に低かった。手術時に肝転移がなく、経過追跡がなされている症例 (34 例) では、P1 陰性例は P1 陽性例に比べ生存率が低い傾向があった ($p=0.057$)。

以上より、本研究は HNF4 α P1 が、大腸癌の異時性肝転移および予後を推測する有用なマーカーになりうることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。