博士論文の要旨及び審査結果の要旨	
氏名	田島　陽介
学位	博士（医学）
学位記番号	新大院博（医）第 817 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Association between poorly differentiated clusters and efficacy of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in stage III colorectal cancer （低分化胞巣は Stage III 大腸癌に対する 5-フルオロウラシル系補助化学療法の効果と関連する）
論文審査委員	主査　教授　味岡　洋一 副査　准教授　関根　正幸 副査　教授　若井　俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】大腸癌の予後予測や治療法選択には TNM 分類が広く用いられている．一方，Histopathological grading は TNM 分類と独立した大腸癌の予後予測因子であるが，判定者間の一致率が低い．そのような状況の中で近年，低分化胞巣（Poorly differentiated cluster: PDC）の有用性が報告された．PDC は，5 個以上の細胞からなる腺管形成の乏しい癌胞巣と定義される．PDC は TNM 分類と独立した予後予測因子であり，かつ判定者間の一致率が高いとされる．しかし，PDC が大腸癌に対する術後補助化学療法の効果予測因子であるか否かを検討した報告は今までにない．本研究の目的は，Stage III 大腸癌における PDC と 5-fluorouracil（5-FU）系抗癌剤による術後補助化学療法の関連を明らかにすることである．【方法】2000 年から 2010 年までの間に申請者らの施設で治癒切除を施行した Stage III 大腸腺癌 131 例を対象とした．手術摘出検体の Hematoxylin-Eosin（HE）染色標本を用いて PDC を判定した．PDC は，5 個以上の細胞からなる腺管形成の乏しい癌胞巣と定義した．腫瘍の代表割面において腫瘍全体を低倍率の顕微鏡視野で観察し，間質中に PDC が最も高度に存在する領域を選定した．同部を対物 20 倍で観察し，PDC が 4 個以下のときに PDC Grade（G）1，5 から 9 個のときに PDC G2，10 個以上のとき PDC G3 と判定した．PDC の判定は，2 人の外科病理医が独立して，かつ全ての患者情報を秘匿して行った．判定に相違が生じた場合，2 人の外科病理医による再観察・合議の上で最終判定を行った．PDC G1/G2 群と PDC G3 群に分け，累積再発率（cumulative recurrence rate: CRR）・無再発生存率（relapse-free survival: RFS）を統計学的に比較した．また，5-FU 系抗癌剤による術後補助化学療法を施行した 72 例（化学療法群）と術後補助化学療法を施行しなかった 59 例（手術単独群）の 2 群に分け，PDC を含めた臨床病理学的因子と CRR・RFS との関連について統計学的に解析した．【結果】131 例中 PDC G1 が 39 例，PDC 2 が 40 例，PDC G3 が 52 例であった．また，131 例中化学療法群は 72 例，手術単独群は 59 例であった．PDC と他の臨床病理学的因子との関連についての解析では，PDC G3 と Histopathological grading G3 との間に有意な関連を認めたが，その他の臨床病理学的因子との有意な関連を認めなかった．一方，術後補助化学療法と他の臨床病理学的

因子との関連についての解析では，化学療法群と比較して手術単独群で有意に 65 歳以上が多く（$P < 0.001$），American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) 3/4 が多かった（$P = 0.035$）．PDC と予後との関連についての解析では，PDC G1/2，PDC G3 の 5-year CRR はそれぞれ 26.7%，47.5%であり，PDC G3 で有意に不良であった（$P = 0.010$）．また，PDC G1/2，PDC G3 の 5-year RFS はそれぞれ 66.0%，43.9%であり，PDC G3 で有意に不良であった（$P = 0.004$）．各臨床病理学的因子を用いて CRR および RFS について多変量解析を行ったところ，CRR [hazard ratio (HR): 1.85, 95% confidence interval (CI): 1.01-3.38, $P = 0.048$]，RFS (HR: 2.00, 95% CI: 1.20-3.33, $P = 0.008$) ともに PDC G3 で不良であった．PDC G1/G2 における術後補助化学療法と予後との関連についての解析では，5-year CRR が化学療法群で 17.4%，手術単独群で 37.3%，5-year RFS が化学療法群で 79.5%，手術単独群で 51.9%であり，CRR・RFS ともに化学療法群で有意に予後良好であった（$P = 0.035$, $P = 0.002$）．一方，PDC G3 における術後補助化学療法と予後との関連についての解析では，5-year CRR が化学療法群 48.6%，手術単独群で 51.4%，5-year RFS が化学療法群で 51.4%，手術単独群で 32.7%であり，CRR・RFS ともに有意差を認めなかった（$P = 0.885$, $P = 0.068$）．

【考察】Stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法は現在標準治療となっているが，術後補助化学療法の効果予測因子として確立されたものはまだない．本研究は，PDC Grade が Stage III 大腸癌の独立した予後予測因子であることを示したと同時に，術後補助化学療法に対する効果予測因子となる可能性を示した．近年，PDC は上皮間葉移行（epithelial-mesenchymal transition: EMT）の表現型であることが示唆されている．EMT は癌の転移を促進する重要な機序と考えられており，本研究において PDC G3 群が予後不良であることと関連している可能性がある．一方，EMT は癌幹細胞に特徴的な現象であることが示唆されている．癌幹細胞は抗癌剤排出能の亢進や細胞増殖能の停止などの抗癌剤耐性機序を有すると考えられており，PDC G3 群が 5-FU 系の術後補助化学療法に抵抗性であることを示した本研究の結果を支持すると考えられた．【結論】PDC Grade は，Stage III 大腸癌に対する 5-FU 系の術後補助化学療法の効果予測因子となることが示唆された．

審査結果の要旨

PDC (poorly differentiated cluster: 低分化胞巣)は TNM 分類とは独立した大腸癌の予後予測因子とされている。本研究は、StageⅢ大腸癌における PDC と 5-FU 系抗がん剤による術後補助化学療法の効果との関連について検討した。131 例の StageⅢ大腸癌を対象とした。PDC の程度は、既存の定義に基づき G1, G2, G3 の 3 つの grade に分類した。PDC と予後との関連については、5-yearCRR、5-yearRFS ともに G3 は G1/2 に比べ有意に不良であった。術後化学療法と予後については、PDC G1/2 は CRR、RFS ともに化学療法群で有意に予後良好であったが、PDC G3 では有意差はなかった。現在、StageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法の効果予測因子は確立されていないが、本研究結果からは PDC grade が StageⅢ大腸癌の独立した予後予測因子であると同時に、術後補助化学療法に対する効果予測因子となる可能性もあることが示された。

以上のことから本研究は、PDC が StageⅢ大腸癌に対する 5-FU 系抗がん剤による術後補助化学療法の効果予測因子と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。