




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 473 号	氏 名	赤 木 智 徳
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	横山 繁生	
	副査氏名	白尾 国昭	
	副査氏名	山下 真一	
論文題目： Visinin-like protein-1 overexpression is an indicator of lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer patients. (Visinin-like protein-1 の高発現は大腸がん患者におけるリンパ節転移および予後不良の指標である)			
論文掲載誌名： International Journal of Cancer			
論文要旨： 本研究は、大腸がんにおける重要な予後因子となるリンパ節転移に関わる遺伝子を同定する事を目的としている。まず、大腸がんの凍結標本 24 例をリンパ節転移の有無により 2 群に分け、microarray 解析で転移と関連のある遺伝子を検索した。転移との関連が疑われる 24 の遺伝子が同定され、各々を RT-PCR 法で検証した。これらの遺伝子の中で、転移との関連が最も示唆された visinin-like protein-1 (VSNL-1) 遺伝子産物を免疫組織化学的に検討し、遺伝子発現と蛋白発現の相関性を確認した。次いで、長期予後が判明している浸潤性大腸がん切除症例 143 例のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いて、VSNL-1 の免疫組織化学的検討を行い、病理組織学的因子および予後との関連について検討した。 VSNL-1 高発現群は、stage II ではリンパ管侵襲、stage III ではリンパ節転の個数との間に相関を認めた。また、stage III において、VSNL-1 高発現群は低発現群に比べ、有意に全生存率が低かった (p=0.0461)。予後因子を明らかにするため、stage II と III を含む 143 例における Cox' s proportional hazard モデルを用いた多変量解析を行ったところ、VSNL-1 発現は全生存率における独立予後因子である事が明らかとなった (相対危険率: 2.38, 95%信頼区間: 1.54-3.36, p=0.003)。大腸がんにおける VSNL-1 の高発現は、リンパ節転移の予測因子であり、予後不良の指標となると考えられた。 本論文は、VSNL-1 が大腸がんにおける予後不良因子である事を明らかにし、将来、大腸がん治療の分子標的となる可能性を示唆している。よって、審査員の合議により学位論文に値すると判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 赤木 智徳

論 文 題 目

..... Visinin-like protein-1 (VSNL-1) overexpression is an indicator of lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer patients.

..... (Visinin-like protein-1 (VSNL-1) 高発現は大腸がん患者におけるリンパ節転移および
..... 予後不良の指標である)

要 旨

[背景]..... リンパ節転移は大腸がんにおいて重要な予後規定因子の一つである。そのため、
..... リンパ節転移の予測因子となる有望な分子マーカーの出現が期待されている。

[目的]..... 大腸がんにおけるリンパ節転移の予測因子となる遺伝子を同定し、予後との関連
..... を明らかにする。

[方法]..... 大腸がんの手術切除凍結検体 24 例を用いて、病理学的リンパ節転移の有無により
..... 2 群に分け、マイクロアレイ (human U133 Plus GeneChip) 解析により、リンパ節転移と関連
..... のある遺伝子を同定した。さらに、マイクロアレイ解析にて同定された遺伝子群の発現
..... について同大腸がん検体を用いて RT-PCR にて検証した。それらの遺伝子の中で、リンパ
..... 節転移との関連が示唆された Visinin-like protein-1 (VSNL-1) 遺伝子の産物を免疫組織化学
..... 法にて検討し、マイクロアレイデータの結果を検証した。つぎに、2001~2005 年に大分大

学第一外科で手術を施行し、長期予後の判明している大腸がん症例 143 例の原発巣（いずれも浸潤癌であり、粘膜内癌は除外）のパラフィン包埋ホルマリン固定標本を用いて VSNL-1 抗体を用いた免疫組織化学法を行い、VSNL-1 蛋白の発現と病理組織学的因子および予後との関連について検討した。

[結果] マイクロアレイ解析により、大腸がんのリンパ節転移と関連する遺伝子として 24 個の遺伝子が同定された。これらの遺伝子の中で、リンパ節転移陰性群と比べ陽性群で mRNA の発現が有意に高かった VSNL-1 に着目した。大腸がん 24 例の切除標本を用いた免疫組織化学法において、VSNL-1 蛋白は、リンパ節転移陽性群で高頻度に濃染され、その染色部位は、がん細胞の細胞質であった。また、VSNL-1 の mRNA も、リンパ節転移陽性群で高発現していた。次に、大腸がん 143 症例における VSNL-1 発現と臨床病理学的因子ならびに予後との関連について検討した。VSNL-1 高発現群は、stageII ではリンパ管侵襲と、stageIII ではリンパ節転移個数と相関を認めた。また stageIII において VSNL-1 高発現群は、低発現群と比べ、有意に低い全生存率を示した ($p=0.0461$)。予後因子を明らかにするため、stageII と stageIII 両方を含む 143 例を用いて、Cox's proportional hazard モデルを用いた多変量解析を行ったところ、VSNL-1 発現が、全生存率に関する独立予後因子であることが判明した (相対危険率: 2.38, 95%信頼区間: 1.54-3.36, $p=0.003$)。

[結論] 大腸がん組織における VSNL-1 の高発現は、リンパ節転移の予測因子であり、患者予後が不良なことを示す指標となりうる。