




## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第455号	氏名	廣石 和章
審査委員会委員	主査氏名	守山正胤	
	副査氏名	白尾国昭	
	副査氏名	小川勤	
論文題目: Cancer stem cell-related factors are associated with the efficacy of pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の感受性に関与する癌幹細胞関連因子)			
論文掲載誌名: Experimental and therapeutic medicine 2011; 2: 465-470			
論文要旨: 【背景・目的】 進行直腸癌に対して術前化学放射線療法(CRT)が盛んに行われているが、全症例に奏功するわけではなく有害事象も少なくない。そのため適応患者を選択するために治療の感受性を予測することが必要である。本研究では、切除標本を用いて感受性マーカーの発現と治療効果との関係を解析することによって、術前CRTの効果予測因子を同定することを目的とした。 【対象・方法】 1999年～2010年に第一外科及び関連施設において術前CRTを施行した局所進行直腸癌50症例を対象とした。術前CRTの効果判定を大腸癌取り扱い規約判定基準に基づいて病理組織を用いて行い、Grade 3, 2, 1bの症例をhigh-sensitive群、Grade 1a, 0の症例をlow-sensitive群の2群に分類した。さらに切除標本組織に対し12種類(HER2、EGFR、p53、p21、Ki-67 protein、Bcl-1、Bcl-2、APAF-1、VEGF、MIF、CD133、CD24)の感受性マーカーの免疫組織化学を行い、これらの発現と組織学的治療効果との関連を調べた。【結果】 50症例のうちhigh-sensitive群は31例、low-sensitive群は19例であった。感受性マーカーではCD133とCD24の発現が2群間で有意差を認めた(P=0.003, P=0.029)。また、癌幹細胞関連因子に関して、CD133、CD24が共に陽性の症例ではlow-sensitive群が多く(87%)、共に陰性の症例ではhigh-sensitive群が多かった(81%)。 【考察】 癌幹細胞は腫瘍形成能を有する細胞で、自己複製能と分化能を兼ね備えており、さらに抗癌剤や放射線に対する耐性を有しているとされている。本研究で癌幹細胞関連因子であるCD133とCD24の発現が局所進行直腸癌に対する術前CRTの抵抗性に関与することが明らかとなった。今後は治療前の腫瘍からの生検標本を用いたprospective studyにて癌幹細胞関連因子が術前CRTの感受性予測因子と成り得ることを明らかにする必要がある。【結語】 癌幹細胞関連因子であるCD133とCD24の発現が局所進行直腸癌に対する術前CRTの抵抗性に関与することが明らかとなった。 本研究は、直腸癌に対する術前放射線化学療法の感受性予測マーカーとしてCD133ならびにCD24が有用であることを初めて明らかにした意義ある研究であり、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 廣石 和章

## 論 文 題 目

Cancer stem cell-related factors are associated with the efficacy of pre-operative  
chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer

(局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の感受性に関与する癌幹細胞関連因子)

## 要 旨

### 【背景・目的】

進行直腸癌に対する標準治療として欧米では術前化学放射線療法が選択されている。近年本邦においても局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法が盛んに行われるようになっており、その有効性に関する報告も増えている。しかし、術前化学放射線療法は全症例に奏功するわけではなく有害事象も少なくないのが現状である。そのため術前化学放射線療法の適応患者を選択するために治療の感受性を予測することが必要であるが、これまでの研究報告では臨床応用可能な感受性予測因子の同定には至っていない。そこで本研究では、術前化学放射線療法の効果予測因子の同定に向けて、切除標本を用いて感受性マーカーの発現と治療効果との関係を調べた。

### 【対象・方法】

対象：1999年～2010年に当科及び関連施設において術前化学放射線療法を施行した局所進行直腸癌 50 症例。切除標本の病理組織における術前化学放射線療法の効果判定（大腸癌取り扱い規約判定

基準)に従って、Grade 3,2,1bの症例をhigh-sensitive群、Grade 1a,0の症例をlow-sensitive群の2群に分類した。

方法：上記50症例の切除標本組織に対し下記12の感受性マーカーの免疫組織化学を行い、これらの発現と組織学的治療効果との関連を調べた。

感受性マーカー：<腫瘍増殖関連因子>HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2)、EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)、<cell cycle 関連因子>p53、p21、Ki-67 protein、Bcl-1、<apoptosis 関連因子>Bcl-2、APAF-1(apoptosis protease-activating factor-1)、<腫瘍間質関連因子>VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)、MIF(Macrophage migration Inhibitory Factor)、<cancer stem cell 関連因子>CD133、CD24

#### 【結果】

50症例のうちhigh-sensitive群は31例、low-sensitive群は19例であった。上記12の感受性マーカーのうちCD133とCD24の発現が2群間で有意差を認めた( $P=0.003$ ,  $P=0.029$ )。また、cancer stem cell 関連因子に関して、CD133、CD24が共に陽性の症例ではlow-sensitive群が多く(87%)、共に陰性の症例ではhigh-sensitive群が多かった(81%)。その他の感受性マーカーにおいては治療効果との間に関連は認めなかった。

#### 【考察】

cancer stem cell(癌幹細胞)は腫瘍形成能を有する細胞で、自己複製能と分化能を兼ね備える他に抗癌剤や放射線に対する耐性を有しており、癌の転移・再発の根幹に関与しているとされている。本研究ではcancer stem cell 関連因子であるCD133とCD24の発現が局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の感受性に関与することが明らかとなった。この結果、これら2つの感受性マーカーが術前化学放射線療法の感受性予測因子と成りえる可能性が示された。今後は治療前の腫瘍からの生検標本を用いたprospective studyにてcancer stem cell 関連因子が術前化学放射線療法の感受性予測因子と成り得ることを明らかにする必要がある。

#### 【結語】

cancer stem cell 関連因子であるCD133とCD24の発現が局所進行直腸癌に対する術前化学放射線療法の感受性に関与する。この感受性診断を用いた新しい治療システムの確立が期待される。