



Title	Variability in non-tumor areas of colorectal cancer patients as revealed by endoscopic intestinal step biopsies
Author(s)	生田, 昌子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103182
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	生田 昌子
論文題名 Title	Variability in non-tumor areas of colorectal cancer patients as revealed by endoscopic intestinal step biopsies (内視鏡的腸管ステップバイオプシーで明らかとなった、大腸癌患者の非癌粘膜における遺伝子発現の変動)
論文内容の要旨	
〔目 的 (Objective) 〕 大腸癌は正常粘膜、大腸腺腫、大腸癌と多段階に発生することが知られている。いわゆるVogelgramである。また大腸癌を起こした患者では、その後も異時性大腸癌を起こす可能性が高いことが知られている。これらのことから、一見正常に見える大腸粘膜にもすでに大腸癌の発生母地となりうる変化が起こっている可能性が考えられる。本研究では、正常大腸粘膜から大腸癌が発生するごく初期に起こっている遺伝子発現の変動を同定することを目的とした。	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results) 〕 本研究は国立がん研究センター病院もしくは国立がん研究センター東病院で大腸内視鏡検査を受けた患者を対象に実施した。一人の患者から複数箇所の腸管粘膜を内視鏡生検で採取するステップバイオプシーを世界に先駆けて行い、78例の対象者（健常者17例、大腸腺腫患者6例、Tis-T1大腸癌患者41例、T2-4大腸癌患者14例）から回腸末端・盲腸・上行結腸・下行結腸・S状結腸・直腸・腫瘍部・腫瘍周辺などの複数箇所の検体を採取した。検体はすみやかに凍結処理をされ、-80℃で保存された。検体からtotal RNAを抽出し、クオリティチェックをパスした計388サンプルについて全トランスクリプトーム解析を行った。 まず健常者17例のサンプルにおいて、回腸末端、右側大腸（上行結腸・横行結腸）、左側大腸（下行結腸・S状結腸・直腸）の遺伝子発現の比較を行った。回腸末端と大腸を比較したところ、回腸末端ではリンパ球の活性化や脂質の輸送に関わる遺伝子の発現が高く、大腸では小分子の輸送に関わる遺伝子の発現が高かった。右側大腸と左側大腸を比較したところ、右側大腸では異物の代謝に関わる遺伝子の発現が高く、左側大腸では細胞外マトリックスに関連する遺伝子の発現が高かった。これらの違いは、発生学的な起源の違い（中腸と後腸）に基づいている可能性が考えられた。次に、トランスクリプトームデータから免疫細胞の組成を推定するデジタルサイトメトリー法であるCIBERSORTxを用いて、回腸末端・右側大腸・左側大腸の免疫細胞の組成を比較した。回腸末端では大腸よりも多くの免疫細胞が存在した。回腸末端では特にB細胞、活動性樹状細胞、濾胞ヘルパーT細胞が多く存在した。左右大腸を比較した際、左側大腸では右側大腸よりも免疫細胞が多く、特に形質細胞やCD8陽性T細胞などが多く存在した。 次に、大腸癌患者の非癌部粘膜組織と健常者の組織の遺伝子発現を比較した。特に健常者とT2-4大腸癌患者の正常粘膜の遺伝子発現は大きく異なっており、大腸癌から解剖学的に離れている回腸末端においても大きな差異が見られた。T2-4大腸癌患者の非癌部組織と健常者の大腸組織を比較したDEGについてGO解析を行ったところ、全解剖学的部位でリボソーム関連遺伝子の発現低下が認められた。一方、Tis-T1大腸癌患者の非癌部粘膜組織と健常者の遺伝子発現の違いはわずかであった。	
〔総 括 (Conclusions) 〕 大腸内視鏡下ステップ生検検体を用いて、健常者の正常腸管粘膜も含めた多数のサンプルでトランスクリプトーム解析を行った。健常者においても、解剖学的部位によって腸管粘膜の遺伝子発現が大きく異なっていた。発生学的な起源の違いや、マイクロバイオーームや食物抗原などの違いが影響している可能性が示唆された。次に、大腸癌患者の正常粘膜を健常者と比較した際、特にT2-4大腸癌患者の非癌部組織の遺伝子発現は健常者の組織と大きく異なっており、腫瘍から解剖学的に離れた回腸末端においても大きな差異を認めた。一方でTis-T1大腸癌患者の正常粘膜と健常者の遺伝子発現の違いはわずかであった。今回同定された遺伝子発現の違いが、大腸癌を発生させる原因となるものであるのか、大腸癌が発生したことにより起こった二次的な反応性であるのかについては不明である。今後ゲノム・エピゲノム解析等のマルチオミクス等を進め解明を進めている。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 生田 昌子			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	谷内田 真一 署名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康 署名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利 署名

論文審査の結果の要旨

大腸癌は正常粘膜が多段階的に遺伝子変異を蓄積することで発生することが知られている (Vogelgram)。近年になり、様々ながん種において一見正常に見える組織にもすでに腫瘍発生母地となる遺伝子変化が起こっていることが知られている。本論文は、正常大腸粘膜から大腸癌が発生するごく初期の遺伝子変化を解明することが目的である。

78例の対象者（健常者、大腸腺腫患者、Tis-T1大腸癌患者、T2-4大腸癌患者）から回腸末端・腫瘍部・右側大腸・左側大腸という複数箇所を大腸内視鏡下で生検するステップバイオペシーを行い、RNA-seqを行った。まず健常者のRNA-Seqデータより、回腸末端、右側大腸、左側大腸の遺伝子発現が全く異なることが示された。次に、癌患者の非癌部粘膜と健常者の正常粘膜は遺伝子発現が異なることが明らかとなり、その差異は特に進行癌患者で顕著であった。このことから、癌患者の非癌部粘膜はすでに大腸癌発生素地となる変化が起こっている「未病状態」であることが示唆された。大腸癌から離れた回腸末端においては、担癌患者においては健常者と比較して顕著な遺伝子発現の差異を認めた。

大腸腫瘍発生過程における新規のデータをまとめており、学位の授与に値すると思われる。