

Title	The gene expression profile represents the molecular nature of liver metastasis in colorectal cancer
Author(s)	山崎, 誠
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48945
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	やま さき まこと 山 崎 誠
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 1 6 0 5 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	The gene expression profile represents the molecular nature of liver metastasis in colorectal cancer (大腸癌肝転移形成過程における遺伝子発現プロファイル解析)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人 (副査) 教授 野口眞三郎 教授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

大腸癌の肝転移は予後を左右する重要な因子であり、転移の予測や転移に関わる分子を同定することができれば、その臨床的意義は非常に大きい。これまでの研究から、正常の大腸粘膜から癌化した癌細胞は、様々なステップを経て遠隔部位に転移巣を形成し、それぞれのステップには、それぞれ異なる原因遺伝子の様々な変化が関与していると考えられている。従って、転移という現象を理解するためには、個々の遺伝子変化に着目するだけでなく、このプロセスに係わる遺伝子変化を、包括的に解析することが重要である。

今回、大腸癌の包括的な遺伝子発現変化を解析し、大腸癌の発育進展、特に肝転移の各ステップに関わる遺伝子群を同定し、原発巣の遺伝子発現プロファイルによる肝転移の予測診断の可能性について検討した。

[方法ならびに成績]

独自に開発・作製した 4600 クローンを搭載した cDNA マイクロアレイを用いて、初期サンプルとして正常大腸粘膜 12 例、肝転移を有さない大腸癌原発巣 32 例 (stage I : 12 例、stage II : 20 例)、異時性肝転移を有する大腸癌原発巣 7 例 (stage III : 7 例)、同時性肝転移を有する大腸癌原発巣 19 例、大腸癌肝転移巣 34 例の計 104 サンプルの遺伝子発現プロファイルを経時的に解析した。

大腸癌の発育進展に伴って変動する特徴的な遺伝子発現パターンを、正常と癌で発現に差のある 369 遺伝子 (A 群)、肝転移の有無によって発現に差のある 119 遺伝子 (B 群)、転移巣でのみ発現が変動する 430 遺伝子 (C 群) の 3 群同定し、それぞれ Gene Ontology による機能解析を行った。A 群は細胞周期、DNA 代謝など細胞増殖に関わる機能を持つ遺伝子を有意に多く認め、これら機能の破綻が癌化を促進すると考えられる。B 群はアポトーシスや細胞運動に関わる遺伝子を有意に多く認め、これら機能は癌細胞の転移能獲得と密接に関わっていると考えられる。C 群は、細胞内・細胞間シグナル伝達やストレス応答といった周囲環境との相互作用に関する遺伝子を有意に多く認めており、それら機能をもつ遺伝子が増加することで肝臓という異なった環境で転移巣を形成することが可能になると考えられる。これらの遺伝子は、治療標的の候補としてだけでなく、癌の存在診断や転移のマーカーとしての応用が期待される。

次に、転移の有無によって発現に差を認めた B 群の遺伝子発現プロファイルを用いて、大腸癌の肝転移予測の可能

性を検討した。初期サンプルのうち正常粘膜を除いた大腸癌 92 例を用いて階層的クラスター解析を行ったところ、転移クラスターと非転移クラスターの 2 群に分けることができた。さらに検証用サンプルとして、術後 4 年以上の観察期間で肝転移をきたさなかった stage II 10 例、stage III 8 例、異時性肝転移をきたした stage II 4 例、stage III 6 例の計 28 症例の大腸癌原発巣を新たに加えた。合計 120 症例の大腸癌の遺伝子発現プロファイルに対して階層的クラスター解析を行ったところ、異時性に肝転移をきたした 10 症例は全て転移クラスターに、肝転移を起こしていない 18 症例のうち 17 例が非転移クラスターに属していた。B 群の遺伝子発現プロファイルは、臨床病理学的進行度ではなく、肝転移の有無に深く関係していた。また、B 群の 119 遺伝子を用いた初期サンプルのデータをもとに肝転移予測診断モデルを構築し、検証用サンプルの肝転移予測診断を行ったところ、発現プロファイルにて肝転移ありと診断した 10 例のうち 9 例に異時性肝転移を認め、肝転移なしと診断した 18 例のうち 17 例は肝転移を認めなかった(正診率 92.9%)。発現プロファイルにて肝転移なしと診断した症例は、生存率・無再発生存率ともに有意に予後良好であった。

[総 括]

大腸癌の発育進展、特に肝転移の形成過程の遺伝子発現プロファイルを解析することで、癌の転移に至る過程を遺伝子レベルでの変化として捕らえることが可能であった。大腸癌の肝転移は、癌の発育進展に伴って転移能を有するクローンが原発巣の一部に出現し、転移巣ではこのクローンが選択的に増殖すると考えられているが、今回の検討により、癌転移能は比較的早期の段階ですでに原発巣に内在され、必然的に肝転移を引き起こす可能性が示唆され、原発巣の遺伝子発現プロファイル解析がその同定に有用であることが示された。

今後、大腸癌治癒切除後の異時性肝転移の予測診断技術を臨床現場で個々の症例に適用し、術後補助療法の適応や surveillance 期間の決定に役立てることによって、大腸癌の新しい治療戦略の確立が期待された。

論文審査の結果の要旨

肝転移は大腸癌の予後を左右する重要な因子であり、転移に関わる分子の同定や転移の予測診断は、臨床的に大きな意義を持つと考えられる。これまでの研究から癌の転移は複数のステップを経て起こるとされており、転移の理解にはこのプロセスに係わる変化を包括的に解析することが重要である。本研究では、大腸癌の包括的な遺伝子発現解析によって、大腸癌の肝転移に関わる遺伝子群を同定し、原発巣の遺伝子発現プロファイルによる肝転移の予測診断の可能性について検討した。

DNA マイクロアレイを用いて、正常大腸・大腸癌原発巣・肝転移巣における遺伝子発現プロファイルを解析した結果、肝転移に至る各段階に伴って変動する遺伝子群を同定することができた。また、肝転移能に関わる遺伝子を用いて、原発巣の発現プロファイルによる肝転移予測診断を行ったところ、高精度に異時性肝転移を予測することが可能であった。

これらの結果は、肝転移のプロセスを遺伝子レベルの変化で捉え、大腸癌に対する新しい治療体系の構築につながるものであり、学位の授与に値すると考えられる。