Osaka University Knowledge Archive

Title	Low expression of the GOPC is a poor prognostic marker in colorectal cancer
Author(s)	大原, 信福
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69426
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　大原　信福

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	森　正樹
	副　査	大阪大学教授	古井　重一
	副　査	大阪大学教授	奥山　宏臣

論文審査の結果の要旨

近年、大腸癌において様々な分子標的薬が開発され臨床応用されているが、更なる治療開発のために癌の予後と相関する遺伝子を新たに同定することは重要である。本研究では膜受容体の細胞内輸送を担うGOPCに着目し解析を行った。半定量的PCR法により大腸癌153例のGOPC遺伝子発現解析を行い、臨床病理組織学的因子、予後との相関を解析した。GOPC低発現群ではGOPC高発現群と比較して、有意に静脈侵襲が多く、無再発生存期間と全生存期間が短縮し、無生存期間に対して独立した予後因子であった。免疫染色では、大腸上皮においては均一にGOPCが強発現している一方で、大腸癌では組織内で不均一に発現し、特に間質先進部や組織分化度が低い大腸癌細胞でGOPCの発現低下を認めた。
本研究において大腸癌の予後と相関し、癌の悪性度と関連する遺伝子としてGOPCを同定した。
癌におけるGOPC発現および解析の報告はなく、大腸癌で新たにGOPCの発現を同定し解析した本報告は学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大原　信福
論文題名 Title	Low expression of the GOPC is a poor prognostic marker in colorectal cancer （GOPCの低発現は大腸癌における予後不良因子である）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

大腸癌は、欧米において、死亡率が女性２位、男性３位の予後不良ある。近年、大腸癌においても癌の早期発見や再発転移の予想を目的としたバイオマーカーの検索、様々な分子標的薬の開発と臨床応用が進められており、大腸癌の予後は改善しつつあるが、未だ十分な領域には至っていない。そのため、さらに高精度な大腸癌の診断や奏効性の高い治療法の開発を目指したシーズ開拓は今なお重要な課題である。本研究では、大腸癌の予後と相関する新規遺伝子を同定し、同定した遺伝子発現の臨床病理学的な意義を明らかにし、その機能の解析を行うことを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

大腸癌の予後と相関する遺伝子を同定するために、GEO (Gene Expression Omnibus)データベースを活用した。大腸癌177症例のマイクロアレイ解析データと症例予後が登録されているGSE17536データセットの再解析を行うことで、予後と密接に相関する遺伝子群の中からP値が低い上位100遺伝子を選出した。その中から文献検索と遺伝子機能検索を行い、遺伝子機能解析と文献報告が進められていない10遺伝子を選出し、当科が有する大腸癌153例のcDNAを用いて半定量的PCR法によるvalidationを行うことで、予後と最も相関する遺伝子としてGOPC(Golgi-associated PDZ and coiled-coil motif-containing protein)を同定した。予後解析には、2003年～2006年に当科で手術を行った153例の大腸癌組織検体を用いて半定量的PCR法を行った。得られたGOPC発現値の中央値をカットオフとして、GOPC低発現群（n=76）とGOPC高発現群（n=77）の2群に分けて患者背景、病理組織学的因子、予後との相関を解析した。患者背景では2群間で有意な差は認めなかった。病理組織学的因子との検討では、GOPC低発現群ではGOPC高発現群と比較して、有意に静脈侵襲が多かった（P<0.001）。組織型においては、GOPC低発現群で低分化腺癌、印環細胞癌が多い傾向にあった（P=0.097）。根治切除はそれぞれGOPC高発現群で67例、GOPC低発現群で64例であった。根治切除症例における再発の検討では、GOPC低発現群で17例あり、GOPC高発現群の8例に対して有意に多かった。Kaplan-Meier 生存曲線では、GOPC低発現群は高発現群と比較して無再発生存期間と全生存期間がともに有意に短縮していた（それぞれ、P=0.020、P=0.015）。病期別に解析を行うと、病期IIIと病期IVにおいてGOPC低発現群で全生存期間は短縮していた（それぞれ、P=0.044、P=0.054）。また、単変量解析および多変量解析によって、GOPC発現は無生存期間に対する独立した予後因子であることが示された（Hazard比2.8、95%信頼区間1.121-7.648、P=0.027）。正常大腸上皮と大腸癌組織のGOPC発現を解析した。半定量的PCR法を用いて正常大腸上皮と大腸癌組織のGOPC mRNA発現を比較すると、GOPCは大腸癌組織で有意に低下していた（P=0.002）。免疫組織化学染色を用いたGOPC発現の検討では、正常大腸上皮においては陰窩から上皮表層まで均一にGOPCは強発現していた。一方で、大腸癌組織表層ではGOPCは強発現していたが、間質先進部においては大腸癌細胞の発現が低下していることが示された。また、組織分化度の高い細胞に比較して分化度が低くなっている大腸癌細胞では、GOPC発現の低下を認めた。免疫組織化学染色の結果からGOPCが大腸癌の悪性度と関連することが示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究において癌の悪性度と関連し大腸癌の予後と相関する遺伝子としてGOPCを同定した。GOPCは大腸癌の新規治療標的分子となりうると考えられた。