The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fibroblast Activation Protein and Tertiary Lymphoid Structure in Colorectal Cancer Recurrence
Author(s)	早瀬, 志門
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92064
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	早瀬　志門
論文題名 Title	Fibroblast Activation Protein and Tertiary Lymphoid Structure in Colorectal Cancer Recurrence (大腸癌の再発におけるfibroblast activation proteinとtertiary lymphoid structure)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

大腸癌の予後において再発の予測は重要である。現在、癌のステージによって癌摘出後の再発の可能性を予測することが広く用いられている。近年、癌微小環境いわゆる癌細胞の周りの環境が注目され始めている。その先駆けで有名なものが、免疫チェックポイント阻害薬(PD-1/PD-L1阻害薬)である。しかし、癌微小環境は免疫細胞以外にも線維芽細胞、間質と様々な因子によって形成されている。Fibroblast activation protein (FAP)は主に創傷治癒、線維症、癌などで発現しており、癌関連線維芽細胞のマーカーとして使われている。Tertiary lymphoid structure (TLS)は近年注目され始めている免疫細胞集団であり、CD3陽性細胞とCD20陽性細胞が隣接する３次リンパ節構造である。本研究では臨床検体を用いてFAPとTLSを検討し、これまでに報告されていない大腸癌の再発予後との関連を解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

The Cancer Genome Atlas (TCGA)によるオンラインプラットフォームで大腸癌患者(376例)のFAPの発現と予後を検討した。FAPの高発現群は低発現群と比較して全生存期間において予後が有意に不良であったことが示された(P=0.03)。2005年から2015年に大阪国際がんセンターにおいて外科的切除が行われた大腸癌の165症例を対象としてFAPの発現と臨床病理学的因子、大腸癌患者の予後との関連について、retrospectiveに検討した。手術切除された大腸癌組織より抽出したRNAを用いて、FAP/GAPDH mRNA発現比の中央値でFAP低発現群(83例)、FAP高発現群(82例)に分類した。無再発生存期間に関して、FAP高発現群は有意に再発が多く(P=0.004, log-rank test)、多変量解析でもFAP高発現群は独立した予後不良因子であった(P=0.041, Cox proportional hazards regression model)。

次に、2011年から2012年に大阪大学附属病院において外科学的切除が行われた大腸癌の149症例を用いてfibroblast activation protein (FAP) とtertiary lymphoid structure (TLS) の発現と臨床病理学的因子を検討した。免疫染色でFAPを検討するにあたって、invasive margin (IM) とcentral tumor (CT) とに区分し、別々にスコアリングした。IMを癌先進部から外に500μm、内に500μmとし、CTはそれ以外の癌部とした。有意差はなかったものの、無再発生存期間 (RFS) のカプランマイヤーでは予後が別れる傾向を示した。FAPのCTにおいての発現は癌の壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、TNM分類との相関が見られた。続いて、TLSの有無をFAPで検討した切除標本の連続切片を用いてhematoxylin and eosin (HE) 染色で検討した。その中でランダムに選ばれた検体10例をCD3とCD20で染め、一般的に定義されているTLSをHE染色で見たTLSと比較し相違ないことを確認した。TLSにおいてもRFSのカプランマイヤーで予後が別れる傾向があった。

そこで次に、IMとCTにおいてFAPの発現とTLSの有無とを掛け合わせることによりRFSを予測できるかを検討した。結果、IMでのFAP高発現且つTLSなし群はそれ以外と比較して有意に再発が多いことが示された(P=0.029)。同じく、CTでのFAP高発現且つTLSなし群はそれ以外と比較して有意に再発が多かった(P=0.002)。多変量解析ではCTでのFAP高発現且つTLSなし群が独立した予後不良因子として残った(P=0.033)。

〔総　括(Conclusion)〕

癌微小環境におけるCTでのFAP高発現且つTLSなしは大腸癌再発における独立した予後不良因子である。根治切除後の検体を免疫染色をすることによって再発を高度に予測する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	早瀬　志門		
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	江口　英利
	副　査	大阪大学教授	小川　和彦
	副　査	大阪大学教授	森井　英一

論文審査の結果の要旨

癌微小環境は、線維芽細胞、免疫細胞、間質と様々な因子によって形成されている。Fibroblast activation protein (FAP)は主に創傷治癒、線維症、癌などで発現しており、癌関連線維芽細胞のマーカーとして使われている。Tertiary lymphoid structure (TLS)は近年注目され始めている免疫細胞集団であり、CD3陽性細胞とCD20陽性細胞が隣接する３次リンパ節構造である。本研究では臨床検体を用いてFAPとTLSを検討し、これまでに報告されていない大腸癌の再発予後との関連を解明することを目的とした。
IMとCTにおいてFAPの発現とTLSの有無とを掛け合わせることによりRFSを予測できるかを検討した。結果、IMでのFAP高発現且つTLSなし群はそれ以外と比較して有意に再発が多いことが示された(P=0.029)。同じく、CTでのFAP高発現且つTLSなし群はそれ以外と比較して有意に再発が多かった(P=0.002)。多変量解析ではCTでのFAP高発現且つTLSなし群が独立した予後不良因子として残った(P=0.033)。
癌微小環境におけるCTでのFAP高発現且つTLSなしは大腸癌再発における独立した予後不良因子である。根治切除後の検体を免疫染色することによって再発を高度に予測する可能性が示唆された。
本研究は博士（医学）の学位授与に値する。