



Tenascin C in colorectal cancer stroma is a predictive marker for liver metastasis and is a potent target of miR-198 as identified by microRNA analysis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村上, 智洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003547

論文審査の結果の要旨

原発性大腸がんの転帰は、転移の有無により大きく影響され、原発病巣でその転移予測などができる大きな臨床的意義がある。申請者は、昨今注目されている、腫瘍の間質の性格がその転移能と関連するのではないかという仮説のもとに、大腸がんの間質を *laser capture microdissection* 法で採取し、そこに存在する *miRNA* を探索することにした。肝転移のない例 8 例、同時性肝転移例 4 例、異時性肝転移例 4 例について *miRNA array* において検索した。クラスター解析で、同時性肝転移あり群となし群の 2 群で分かれることが判明し、それぞれの想定される標的も考慮して、特に同時性肝転移群で発現の減少している、*miRNA-198* (*miR-198*) に着目した。*miR-198* は抑制的標的としてテネイシン (TNC) が知られている。そこで、TNC の存在を病理組織上で半定量的に解析し、予後などとの関連を解析した。さらに、大腸の間質由来の *fibroblast* 株 CCD18-Co, TNC を産生している大腸がん細胞株 SW620 を用いて *miR-198 mimic* による処理や、*miR-198 inhibitor* による効果を *in vitro* で検討した。得られた結果は以下のごとくである。

1. 前治療歴のない 139 例の間質で TNC タンパク質の発現強度と発現範囲を免疫染色で評価したところ、TNC の発現強度と同時性肝転移の有無に有意な差（高発現例で転移頻度が高い）がみられたが、染色範囲（割合）とは関連がなかった。
2. TNC の発現と *miR-198* 発現との関連について 16 例について比較した範囲では有意な差は見られなかったが若干の傾向はあった。
3. 細胞株を用いた実験では、*miR-198 mimic* 処理による TNC 発現の抑制および *miR-198 inhibitor* による TNC 発現亢進を確認した。

申請者は以上の結果より、*miR-198* は TNC の潜在的標的分子であり、肝転移の予測マーカーとなり得ると結論した。

この発表について、審査委員会では、TNC の組織切片上の染色の *heterogeneity* や信頼性、同時性肝転移なし群を対象にしているが、1 年以内を含めるといったような解析をしたか、先進部のみを対象にした理由、多変量解析で、*stage* よりも独立した予後因子になるという結果の解釈についてなど多数の質疑応答がなされた。

いずれについても適切な議論がなされ、本研究でとりあげている腫瘍の微小環境変化と転移能というテーマのなかで、この知見が重要なものであることが説得力をもって説明された。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梶村 春彦

副査 三宅 秀明

副査 杉本 健