

論文の内容の要旨

1 目的

近年、癌組織は自己複製能と多分化能を有する少数の癌幹細胞と、それから派生した多数の分化した癌細胞から構成されるとする癌幹細胞(cancer stem cell)仮説が注目されており、その癌幹細胞は化学療法に抵抗性であることが指摘されている。一方、Stage III 大腸癌の術後再発率は 30.8 %と高率であるが、術後補助化学療法による再発抑制効果が証明されている。しかし、化学療法に対する治療効果を予測する因子は確立されていない。そこで近年注目されている大腸癌の癌幹細胞マーカーの発現に注目し、Stage III 大腸癌の原発巣および再発巣における癌幹細胞マーカー発現の化学療法感受性予測因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

2 対象と方法

1999 年から 2007 年までの間に防衛医科大学校病院外科で切除した Stage III 大腸癌 234 例(術後補助化学療法施行群 149 例(C 群)、手術単独群 85 例(S 群))。および、Stage III 大腸癌の再発症例のうち再発巣の切除した 82 例(再発巣切除後補助化学療法施行群 38 例(recC 群)、手術単独群 44 例(recS 群))を対象とした。

大腸癌幹細胞マーカーCD133 および、iPS 細胞を樹立した山中因子として知られる幹細胞マーカーOct4、Sox2、c-myc の発現について病理組織検体を用いて免疫組織染色を行い、発現程度から高発現(H)群と低発現(L)群に分類。発現の程度と術後補助化学療法の効果の関連について検討した。

3 研究成果

- 1) 原発巣における CD133-H 症例では C 群と S 群の生存率に差を認めなかったが、CD133-L 症例では C 群は S 群に比較し有意に良好であった(3 年無再発生存率(3 年 DFS), C 群: S 群 = 92.2 %: 74.5 %, $P = 0.004$)。また、CD133-L 症例において、多変量解析で術後補助化学療法の有無が独立した予後因子として選択された。CD133 が術後補助化学療法の治療効果予測因子として有用である可能性が示唆された。
- 2) 原発巣における Oct4、Sox2、c-myc 発現別に同様に検討すると、Oct4-H 症例と c-myc-L 症例では C 群と S 群の生存率に差を認めなかったが、Oct4-L 症例(3 年 DFS, C 群: S 群 = 81.6 %: 60.7 %, $P = 0.019$)と c-myc-H 症例(3 年 DFS, C 群: S 群 = 80.0 %: 51.2 %, $P = 0.0004$)では C 群は S 群に比較し有意に良好であった。一方、Sox2 は発現別に差を認めなかった。多変量解析の結果、Oct4-L 症例と c-myc-H 症例では術後補助化学療法の有無が独立した予後因子として選択され、Oct4 と c-myc は術後補助化学療法の治療効果予測因子として有用である可能性が示唆された。
- 3) 再発巣における CD133-H 症例では recC 群と recS 群の生存率に差を認めなかったが、CD133-L 症例では recC 群は recS 群に比較し良好の傾向を示した(3 年疾患特異的生存率(3 年 DSS), C 群: S 群 = 65.3 %: 43.2 %, $P = 0.196$)。再発巣においても CD133 は術

術後補助化学療法の治療効果予測因子としての有用性が示唆された。

4) 再発巣における Oct4、Sox2、c-myc 発現別の検討では、Oct4-H 症例と c-myc-L 症例では recC 群と recS 群の生存率に差を認めなかったが、Oct4-L 症例 (3 年 DSS, C 群: S 群 = 62.3%: 30.1%, $P=0.093$) と c-myc-H 症例 (3 年 DSS, C 群: S 群 = 74.5%: 28.6%, $P=0.079$) では recC 群は recS 群に比較し良好の傾向を示した。一方、Sox2 は発現別に差を認めなかった。Oct4 と c-myc は再発巣においても補助化学療法の治療効果予測因子として有用である可能性が示唆された。

4 考 察

癌幹細胞の抗癌剤抵抗性は基礎実験において示されているものの、臨床研究において示されたデータは比較的少なく未だ確立されていない。今回 Stage III 大腸癌における癌幹細胞マーカー (CD133、Oct4、Sox2、c-myc) の発現に着目して検討を行った。原発巣および再発巣における CD133 高発現、Oct4 高発現また c-myc 低発現症例は原発巣および再発巣において術後補助化学療法に対し抵抗性を示すことが示され、これらのマーカーは術後補助化学療法適応症例選別に利用できる可能性が示唆された。

5 結 論

Stage III 大腸癌における癌幹細胞マーカー CD133、Oct4 および c-myc 発現の術後補助化学療法に対する治療効果予測因子としての意義が示された。