



KRT17 as a prognostic biomarker in stage II colorectal cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-06-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 氏家, 大輔 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000259

論文内容要旨

しめい 氏名	うじいえ だいすけ 氏 家 大 輔
学位論文題名	KRT17 as a prognostic biomarker in stage II colorectal cancer. (stage II 大腸癌における予後予測バイオマーカーとしての KRT17)
<p>大腸癌治療において手術は主要な役割を担う。Stage I 症例は手術単独で良好な予後を得られるが、stage III では手術に加え術後補助化学療法を行うことで予後が改善することが明らかにされている。一方、stage II での術後補助化学療法の有用性は確立されておらず、臨床病理学的な再発高リスク群に対して化学療法を行うのが現時点での妥当な戦略とされているが、その適応について未だ明確なコンセンサスはない。本研究の目的は、stage II 大腸癌術後の再発高リスク症例を判別するバイオマーカーの作成である。大規模かつ複数の大腸癌コホートをを用いた網羅的発現解析と免疫組織染色を行い、再現性の高い分子マーカーの抽出と、簡便かつ日常的な手技への応用を試みた。9 つの独立したコホート、いずれも根治手術を施行された総計 997 例の stage II 大腸癌症例を用いた。計 458 症例、4 つのマイクロアレイコホート (Microarray Discovery set) の網羅的発現解析により、各コホートに共通して再発の有無と有意に関連し発現変動する 6 つの遺伝子が抽出され、そのうち KRT17 遺伝子を含む 4 つの遺伝子発現は無再発生存期間と有意に関連していた。なお 4 つの遺伝子のうち KRT17 遺伝子のみが、89 例の独立したコホート (Microarray Validation set 1) において有意に無再発生存期間と関連していた。さらに、93 例のマイクロアレイコホート (Microarray Validation set 2)、および 183 例の RNA シークエンスコホート (RNA-seq Validation set) において、KRT17 発現は無再発生存期間と有意に関連していた。多変量解析により、KRT17 遺伝子の高発現は、上記の全てのコホートにおいて他の臨床因子に対し独立して不良な無再発生存期間と関連していた。これらの転写レベルでの KRT17 発現と予後不良との関連を、免疫組織染色 (IHC) を用いてタンパク発現レベルでの検出に応用した。110 例および 44 例の 2 つの大腸癌 FFPE コホートに対し KRT17 の免疫組織染色を行った (IHC Validation set 1、IHC Validation set 2)。いずれのコホートでも KRT17 染色陽性症例は有意に不良な無再発生存と関連していた。また多変量解析により、KRT17 染色は既知の臨床病理学的な再発高リスク因子と独立して無再発生存と関連していた。以上より複数のコホートを用いた多段階の検証を経て、新規の再発関連遺伝子として KRT17 を同定し、極めて高い再現性を示した。したがって KRT17 染色は、stage II 大腸癌術後の再発リスクを層別化するための予後バイオマーカーとして、実臨床における stage II 大腸癌患者の個別化医療に有用であることが示唆される。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 31 年 1 月 21 日

大学院医学研究科様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 氏家大輔

学位論文題名 KRT17 as a prognostic biomarker in stage II colorectal cancer

(Stage II 大腸癌における予後予測バイオマーカーとしての KRT17)

本研究は術後補助化学療法の効果が確立していない stage II 大腸癌に対し、術後高再発リスク症例を判別するバイオマーカーをまず 4 つのコホートを用いて検索し、有用である 6 つの遺伝子を見出した。次に新たな 3 つのコホートを用いて検証し、新規の再発関連遺伝子として KRT17 を同定した。さらに自験例を用いた 2 つのコホートにおいて、KRT17 抗体を用いた免疫組織染色が stage II 大腸癌患者の再発リスクの層別化に有用であることを明らかにした。これは切除標本を用いて簡単に行える解析方法であり、実臨床の場で有用な方法と考えられる。また本研究で見出された KRT17 が、大腸癌の転移や病勢の進行の原因を解明する上でさらに発展的な研究に繋がることも期待できる。

また、審査委員からの質問やコメントに対して別紙（査読者の指導・助言に対する回答）のとおりの確に回答できており、論文も修正されていた。

以上から、本研究は大腸癌の病態を解明する上で価値ある研究と判断され、学位に値する。

論文審査委員 主査 坂井 晃
副査 斎藤拓朗
副査 木村 隆