

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態修復医学講座 消化管・小児外科学教育研究分野	氏 名	北 嶋 貴 仁
審 査 委 員	主 査 田 中 利 男 副 査 白 石 泰 三 副 査 杉 村 芳 樹		

(学位論文審査結果の要旨)

Vasohibin-1 Increases the Malignant Potential of Colorectal Cancer and Is a Biomarker of Poor Prognosis

大腸癌は全世界の癌による罹患率・死亡率ともに臓器別分類の中で男女ともに上位を占め、本邦でも上昇傾向にある疾患である。現在でも遠隔転移を有する大腸癌症例の予後不良である。

転移についてはこれまで様々な報告がされ、転移機序は徐々に解明されてきた。血管新生は腫瘍増殖・転移に関与する重要な因子の一つとして数多く報告され、注目されている。近年、血管内皮に局在する血管新生抑制作用を有する物質として Vasohibin-1 が同定され、様々な癌種で Vasohibin-1 が血管新生に関与することが報告されている。

本研究では大腸癌組織における Vasohibin-1 発現と臨床病理学的意義の検証ならびに大腸癌細胞における Vasohibin-1 の機能解析を行った。

消化管外科で手術を施行した大腸癌患者 429 例を対象とし、大腸癌切除標本を抗 Vasohibin-1 抗体、抗 Cluster and Differentiation 31 抗体で免疫組織染色を施行した。大腸癌組織において Vasohibin-1 は大腸癌細胞質に発現を認めた。大腸癌組織における Vasohibin-1 高発現は腫瘍径 4 cm 以上、T3 以深、リンパ管侵襲陽性、静脈侵襲陽性、リンパ節転移陽性、肝転移陽性、腹膜播種陽性、Stage3 以上、MVD39mm<sup>2</sup> 以上と有意に正の相関を認め、Vasohibin-1 発現と Microvessel density は線形回帰で有意に正の相関を認めた。overall survival で Vasohibin-1 高発現群は予後不良を示したが、Microvessel density 高値群は有意差を認めなかった。比例ハザードモデルによる多変量解析では Vasohibin-1 高発現群は独立した予後規定因子ではなかった。細胞実験では Vasohibin-1 発現大腸癌細胞株 (DLD1、HT29) に siRNA transfection によって Vasohibin-1 発現を抑制し、大腸癌細胞における Vasohibin-1 の機能解析を行った。Vasohinin-1 発現抑制群では、control 群に比べ大腸癌細胞の増殖能、遊走能、浸潤能の抑制、Anoikis の亢進を認めた。

以上の結果より、本論文は Vasohibin-1 が大腸癌細胞の malignant potential を増強し、大腸癌進展、予後に寄与する可能性を示し、Microvessel density と正の相関を認めることから、腫瘍由来の血管新生の促進を反映する有用な予後マーカーである可能性を示唆した論文であり、学術上極めて有益であると考え、学位論文として価値のあるものと認めた。

#### ANTICANCER RESEARCH

第 34 巻 10 号 P.5321~P.5329 2014 年 10 月掲載

著者名

TAKAHITO KITAJIMA, YUJI TOIYAMA, KOJI TANAKA, SUSUMU SAIGUSA,  
MINAKO KOBAYASHI, YASUHIRO INOUE, YASUHIKO MOHRI and MASATO  
KUSUNOKI