

論 文 内 容 要 旨

題目 Loss of Fbxw7 expression is a predictor of recurrence in colorectal liver metastasis
(Fbxw7 発現低下は大腸癌肝転移切除症例の再発予測因子である)

著者 Yoichiro Kawashita, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yu Saito, Syuichi Iwahashi, Shinichiro Yamada, Jun Higashijima, Satoru Imura, Hirohisa Ogawa, Toshiyuki Yagi and Mitsuo Shimada
平成 29 年発行 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences に掲載予定

内容要旨

Fbxw7 (F-box and WD repeat domain-containing7) は SCF 型ユビキチンリガーゼにおける基質タンパク質のレセプター分子で、腫瘍増殖因子をユビキチン化による分解へ誘導する腫瘍抑制遺伝子である。種々の癌腫において Fbxw7 発現の低下が予後不良因子となることと、miR-223 が Fbxw7 発現を抑制することが報告されている。しかしながら大腸癌肝転移における Fbxw7 の発現に関する報告はない。

そこで我々は、大腸癌肝転移治癒切除症例 (n=56) を対象とし、癌部における Fbxw7 の発現を免疫組織染色により評価し高発現群と低発現群の 2 群に分け、臨床病理学的因子と比較検討を行った。また RT-PCR により miR-223 発現量を測定し、miR-223 と Fbxw7 の発現の相関を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- (1) 癌部の Fbxw7 発現 (mRNA および免疫染色) は、非癌部と比較し低下していた。
- (2) Fbxw7 低発現群では血清 CEA が高値の他は、背景因子に差を認めなかった。
- (3) 患者生存率には、両群に差は認めなかった。
- (4) 無再発生存率に関して、Fbxw7 低発現群の 3 年無再発生存率 (12.5%) は、高発現群 (47.0%) に比し低下していた。
- (5) 術後再発因子として、単変量解析では Fbxw7 低発現に加え、肝転移 Grade B/C, 同時性転移、nomogram preoperative score11 以上、が挙げられ、多変量解析では、Fbxw7 低発現と同時性転移が独立再発因子であった。

様式(8)

- (6) miR-223 発現は非癌部と比較し癌部で高く、癌部における Fbxw7 と逆相関していた。

以上より、大腸癌肝転移治癒切除症例において Fbxw7 発現低下は再発予測のバイオマーカーとなることが明らかになるとともに、そのメカニズムに miR-223/Fbxw7 シグナル経路が関与することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1354 号	氏 名	川下 陽一郎
審査委員	主査 常山 幸一 副査 高山 哲治 副査 井本 逸勢		

題目 Loss of Fbxw7 expression is a predictor of recurrence in colorectal liver metastasis
(Fbxw7 発現低下は大腸癌肝転移切除症例の再発予測因子である)

著者 Yoichiro Kawashita, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Yu Saito, Syuichi Iwahashi, Shinichiro Yamada, Jun Higashijima, Satoru Imura, Hirohisa Ogawa, Toshiyuki Yagi and Mitsuo Shimada
平成 29 年 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 第 24 巻第 10 号 576-583 ページに発表済
(主任教授 島田 光生)

要旨 F-box and WD repeat domain-contain7 (Fbxw7) は SCF 型ユビキチンリガーゼにおける基質タンパク質のレセプター分子で、腫瘍増殖因子をユビキチン化による分解へ誘導する腫瘍抑制遺伝子である。種々の癌腫において Fbxw7 発現の低下が予後不良因子となることと、miR-223 が Fbxw7 発現を抑制することが報告されている。しかしながら大腸癌肝転移における Fbxw7 の発現に関する報告はない。

そこで申請者らは、大腸癌肝転移治癒切除症例 (n=56) を対象とし、癌部における Fbxw7 の発現を免疫組織染色により評価し高発現群と低発現群の 2 群に分け、臨床病理学的因子と比較検討を行った。また RT-PCR により miR-223 発現量を測定し、miR-223 と Fbxw7 の発現の相関を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- (1) 癌部の Fbxw7 発現 (mRNA および免疫染色) は、非癌部と比較し低下していた。

- (2) Fbxw7 低発現群では血清 CEA が高値の他は、背景因子に差を認めなかった。
- (3) 患者生存率では、両群に差を認めなかった。
- (4) 無再発生存率に関して、Fbxw7 低発現群の 3 年無再発生存率 (12.5%) は、高発現群 (47.0%) に比し低下していた。
- (5) 術後再発因子として、単変量解析では Fbxw7 低発現に加え、肝転移 Grade B または C、同時性転移、nomogram preoperative score 11 以上、が挙げられ、多変量解析では、Fbxw7 低発現 (Hazard ratio (HR) 2.39) と同時性転移 (HR 2.15) が独立再発因子であった。
- (6) miR-223 発現は非癌部と比較し癌部で高く、癌部における Fbxw7 と逆相関していた。

以上より、大腸癌肝転移治癒切除症例において Fbxw7 発現低下は再発予測のバイオマーカーとなることが明らかになるとともに、そのメカニズムに miR-223/Fbxw7 シグナル経路が関与することが示唆された。本研究は、大腸癌肝転移症例の再発予測に有用であり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判断した。