

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( ) 印

(学位論文のタイトル)

KPNA2 Over-Expression is a Potential Marker of Prognosis and Therapeutic Sensitivity in Colorectal Cancer Patients

(KPNA2過剰発現は大腸癌患者における予後および治療効果予測のマーカーとなり得る)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景】 Karyopherin  $\alpha$  2 (KPNA2) は細胞質-核間輸送の担体として働く蛋白質である Karyopherin  $\alpha$  family のうちのひとつである。近年、KPNA2 が悪性腫瘍の進展において重要な役割を持つという報告がなされてきている。本研究の目的は大腸癌における KPNA2 過剰発現の臨床病理学的重要性を明らかにすることである。

【対象と方法】 群馬大学病態総合外科において1999年から2009年に術前未治療で大腸癌の原発病変の切除手術を受けた122例、および術前温熱化学放射線療法 (hyperthermochemotherapy; HCRT) を受けた13例を対象とした。切除した大腸癌原発病変および術前 HCRT 前の内視鏡的生検検体の免疫染色を行い KPNA2 の発現を評価した。KPNA2 発現と予後、臨床病理学的因子および術前 HCRT の効果との相関の検討を行った。

【結果】 大腸癌原発切除標本の免疫染色の結果、全122例中の91例 (74.6%) で KPNA2 の高発現を認め、31例 (25.4%) では低発現であった。臨床病理学的因子の検討の結果、KPNA2 高発現群ではリンパ管侵襲が有意に多かったが ( $p=0.0245$ )、その他の因子では有意な差を認めなかった。また KPNA2 高発現群では5年生存率69.6%である一方で低発現群では5年生存率89.5%であり、KPNA2 高発現群で有意に予後が不良であった ( $p=0.0374$ )。また Cox 比例ハザード法を用いた多変量解析により、KPNA2 高発現はリンパ節転移の有無や遠隔転移の有無と並び独立した予後不良因子であるという結果を得た ( $p<0.05$ )。HCRT 前生検標本の免疫染色では13例中11例 (84.6%) で KPNA2 発現陽性、2例 (15.4%) で陰性であった。術前治療の効果は切除した原発病変の病理学的効果判定により評価した。KPNA2 陽性例では9.1%で pathological complete response (pCR) であり、KPNA2 陰性例では100%の pCR であった。KPNA2 陰性例で有意に HCRT の効果が高いという結果であった ( $P=0.0385$ )。

【考察】 KPNA2 高発現は他の固形癌でも予後不良因子であるとの報告がなされており、今回の結果はそれらの報告と一致している。KPNA2 は cMYC や RAC1 など多くの癌関連蛋白を核内へ輸送するとされており、腫瘍の発生や進展において大きな役割を持つと考えられる。また KPNA2 は DNA 2重鎖損傷の修復に関わる MRN 複合体を核内へ輸送することも知られており、腫瘍の治療抵抗性にも関わると考えられている。いずれも今回得られた結果と一致しており、KPNA2 は大腸癌においても腫瘍の発生・進展・治療抵抗性において大きな役割をもっていると考えられる。

【結論】 大腸癌において KPNA2 の高発現は予後不良因子であり、また HCRT への抵抗性と相関あることが示唆された。