

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

高 田 考 大 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目

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）

雑誌名Journal of Surgical Oncology 第113巻：213頁～217頁、2016年

Takahiro Takada, Soichi Tsutsumi, Ryo Takahashi, Katsuya Ohsone, Hironori Tatsuki, Toshinaga Suto, Toshihide Kato, Takaaki Fujii, Takehiko Yokobori, Hiroyuki Kuwano

論文の要旨及び判定理由

要旨

【背景】 Karyopherin α 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 α 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(hyperthermochemoradiotherapy; 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の効果との関連の検討を行った。

【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への抵抗性と相関があることが示唆された。

KPNA2は治療効果予測マーカーとして応用の可能性があること、またKPNA2は大腸癌の治療耐性克服のための治療標的としての応用が期待されると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。（平成29年2月15日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態腫瘍薬理学分野担任	西山正彦	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山徹也	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対馬義人	印

参考論文

1. Control of Primary Lesions Using Resection or Radiotherapy Can Improve the Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer Patients
(切除あるいは放射線治療による原発病変制御は大腸癌患者の予後を改善する可能性がある)
雑誌名Journal of Surgical Oncology 第114巻：75頁～79頁、2016年
Takahiro Takada, Soichi Tsutsumi, Ryo Takahashi, Katsuya Ohsonone, Hironori Tatsuki, Toshinaga Suto, Toshihide Kato, Takaaki Fujii, Takehiko Yokobori, Hiroyuki Kuwano