

令和 3 年 2 月

谷尾彬充 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久

副主査 岡 田 太

同 藤 原 義 之

主論文

AMIG02 as a novel indicator of liver metastasis in patients with colorectal cancer

(大腸癌患者の新しい肝転移指標としての AMIG02)

(著者：谷尾彬充、齊藤博昭、網崎正孝、原和志、菅澤健、植嶋千尋、多田陽一郎、
木原恭一、山本学、野坂加苗、佐々木諒、尾崎充彦、岡田太、藤原義之)

令和 2 年 Oncology Letters 掲載予定

参考論文

1. Resection of rectal cancer resembling submucosal tumor that was preoperatively diagnosed with endoscopic ultrasound-guided biopsy

(EUS-FNABによる術前診断が可能であった粘膜下腫瘍様の形態を呈した直腸癌の1例)

(著者：谷尾彬充、齊藤博昭、蘆田啓吾、漆原正一、山本学、徳安成郎、坂本照尚、
本城総一郎、前田佳彦、藤原義之)

平成 29 年 Surgical Case Reports 3 巻 article number:84

2. A prognostic index for colorectal cancer based on preoperative absolute lymphocyte, monocyte, and neutrophil counts

(大腸癌術後の予後指標としての術前リンパ球、単球、好中球絶対量)

(著者：谷尾彬充、齊藤博昭、植嶋千尋、高屋誠吾、山本学、徳安成郎、坂本照尚、
本城総一郎、蘆田啓吾、藤原義之)

平成 30 年 Surgery Today 49 巻 245 頁～253 頁

学 位 論 文 要 旨

AMIG02 as a novel indicator of liver metastasis in patients with colorectal cancer (大腸癌患者の新しい肝転移指標としての AMIG02)

近年、細胞表面に存在する Adhesion Molecule with Ig-Like Domain 2 (AMIG02) という接着タンパクが、腫瘍の肝転移を規定しているという報告がされた。大腸癌の肝転移は遠隔転移の部位として最も頻繁であり、大腸癌患者の予後を最も強く規定する因子である。本研究の目的は、大腸癌患者の肝転移における AMIG02 の役割を明らかにすることである。

方 法

ヒト大腸癌細胞株である Caco-2 と HCT116 の 2 つの細胞株を用いて細胞実験を行なった。Caco-2 にプラスミドベクターをトランスフェクションした AMIG02 過剰発現株と、HCT116 に RNAi を用いた AMIG02 のノックダウン株を作製した。細胞株の AMIG02 タンパク発現はウエスタンブロットを用いて確認した。細胞実験により AMIG02 が大腸癌細胞の増殖能、浸潤能、肝類洞内皮細胞への接着能に及ぼす影響を検討した。当科にて大腸切除を行なった 267 人の大腸癌患者の切除検体において、大腸癌組織中の AMIG02 発現と肝転移との関連を検討した。染色の評価はリンパ球を内部コントロールとして 0 (negative) 、1 (weak) 、2 (moderate to strong) でスコアリングした。The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network に公開されている大腸癌患者 577 人の AMIG02 の mRNA 発現データを用いて生存解析を行なった。

結 果

用いた細胞株すべてにおいて、AMIG02 のタンパク発現が確認された。Caco-2 は AMIG02 低発現、HCT116 は AMIG02 高発現であった。Caco-2 の AMIG02 過剰発現により増殖能、浸潤能、肝類洞内皮細胞への接着能の有意な上昇を認めた。また HCT116 の AMIG02 発現抑制により増殖能、浸潤能、接着能の有意な低下を認めた。大腸切除標本の免疫染色において、正常組織と比較して癌組織で AMIG02 の発現強度が高かった。AMIG02 発現の高い群が有意に高い肝転移率を示した。なお、肺転移や腹膜播種においては AMIG02 発現との関連は認められなかった。同一症例の大腸癌原発巣と大腸癌肝転移巣では肝転移巣で有意に AMIG02 が強く発現していた。単変量解析、多変量解析において大腸癌原発巣における AMIG02 発現は

肝転移の独立した予測因子であることが示された。TCGA Research Network に公開されている大腸癌患者の AMIG02 高発現群 (n=396, 5 年生存率 59.8%) と低発現群 (n=181, 5 年生存率 70.4%) では、有意に高発現群で予後が悪かった。

考 察

癌の転移は、invasion-metastasis カスケードと呼ばれる以下の 7 つのプロセスに分けられる。1. 原発部位で増殖し局所的に浸潤する 2. 血管内腔に浸潤する 3. 血管系での輸送で生き残る 4. 遠隔臓器の血管に接着する 5. 転移巣の実質に侵入する 6. 微小環境で生き残り微小転移巣を形成する 7. 転移部位で増殖し肉眼で検出可能な転移巣を生成するというプロセスである。AMIG02 の過剰発現によって大腸癌細胞の増殖能・浸潤能・接着能が有意に増強し、逆に AMIG02 発現抑制によって有意に低下していたことから AMIG02 が大腸癌の転移能に密接に関連している可能性があることを今回の研究で初めて明らかにした。

患者検体を用いた検定においては、AMIG02 の発現が大腸癌肝転移の独立した予測因子であることを明らかにした。AMIG02 が臨床応用され大腸癌肝転移の早期発見が可能になった場合、肝転移の切除率を高め、大腸癌の予後を改善する可能性があると考えられる。

結 論

AMIG02 は、大腸癌細胞のヒト肝洞内皮細胞への接着や増殖・浸潤を制御することで、肝転移の形成に寄与していると考えられる。