

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 吉田達哉
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 佐藤 温 副 査 浅野 クリスナ
(論文題目) Toll-like receptor 3 as a recurrence risk factor and a potential molecular therapeutic target in colorectal cancer (大腸癌における再発リスク因子及び潜在的な分子治療標的としての Toll 様受容体 3)	
(論文審査の要旨) 大腸癌は、肺癌・乳癌に次いで世界で 3 番目に有病率が高い悪性腫瘍であり、治癒切除後も再発することが多い。このため、直接的に治療標的となりうる再発リスク因子としての分子標的を同定することは喫緊の課題である。Toll-like receptor (TLR) はパターン認識受容体であり、病原体由来のみならず内因性パターンも認識し、炎症性サイトカインを誘発する。大腸癌では、TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9 の発現が確認されているが、その研究のほとんどは in vitro であり、臨床病理学的研究はほとんど行われていない。 そこで申請者は、大腸癌外科切除材料における TLR3 発現に着目して、臨床病理学的因子および予後と比較検討を行った。その結果、次の結果を得た。 1. 大腸癌外科切除材料 50 例を用い、免疫染色にて TLR3 発現を検討したところ、症例の 28% が陰性であった。TLR3 陽性群と比較して、TLR3 陰性群では、リンパ節転移陽性が有意に認められ、5 年無再発生存率も低下していた。 2. 5 年無再発生存期間を解析したところ、high-grade budding, TLR3 陰性が独立した再発リスク因子であった。 3. 大腸癌細胞株を用いて poly I:C を介した TLR3 活性化では、CCL2, CCL5 および IL-8 の発現が誘導された。 4. 前項に基づき、TLR3 陽性外科切除材料を検討したところ、腫瘍組織で CCL2, CCL5, IL-8 の発現が確認され、間質でも CCL5, IL-8 が発現していた。 以上の検討より、ヒト大腸癌において、TLR3 はケモカイン (CCL2, CCL5, IL-8) を介して腫瘍細胞の増殖や転移を抑制する可能性が明らかにされた。さらに、TLR3 発現の有無が患者予後にも関与していると考察された。 本論文は、Toll-like receptor (TLR) のうちで TLR3 に焦点をあて、大腸癌における TLR3 陰性はリンパ節転移に関連していることを証明し、大腸癌再発リスクの機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Clinical and Experimental Gastroenterology (2020 年 10 月公刊)