

## 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 久保田 隼介
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 黒瀬 顕 副 査 櫻庭 裕丈 副 査 掛田 伸吾
(論文題目) Exploration of Malignant Characteristics in Neoadjuvant Chemotherapy-Resistant Rectal Cancer, Focusing on Extramural Lesions (壁外病変に着目した、術前化学療法抵抗性直腸癌における病的特徴の探索)	
(論文審査の要旨) 直腸癌の治療抵抗性に関与する生物学的特徴を探索することを目的に、壁外病変を有する直腸癌を術前化学療法奏功群と抵抗群に分けて発現タンパクの差異を明らかにし、さらに直腸癌の治療効果と差異のみられたタンパクの発現との関連を調べた。 壁外病変の評価を行った直腸癌 52 例を対象とした。ネオアジュバンド療法 (NAC) 前に壁外病変陽性であった症例を選び、それを NAC 奏功群と抵抗群に分け、それぞれの切除検体からがん組織を採取し液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) を行った。同定された蛋白の免疫組織化学を行って腫瘍組織での発現を検討した。また NAC 後に手術摘除を受けた 57 症例において、組織学的治療効果と前述の解析で選択したタンパク発現との関連を調べ、生存解析を行った。 壁外病変の評価を行った症例のうち、壁外病変陽性例は 24 例で、NAC 奏功群は 9 例、抵抗群は 15 例であった。無再発生存期間は NAC 抵抗群で有意に短かった。LC-MS/MS で同定されたタンパク 1331 種のうち 207 種に両群間で有意な差があった。これらのうち硫黄代謝に関連する selenium-binding protein 1 (SELENBP1) は NAC 抵抗群において奏功群の 1/3 と有意に低下していた。免疫組織化学では NAC 抵抗群で SELENBP1 の有意な発現低下が確認された。NAC 治療効果との関連は、治療効果 Grade 1a 群の腫瘍は Grade 1b 群および Grade 2 群と比較して有意に SELENBP1 発現低下が認められた。それらの症例の NAC 投与前生検組織での発現は切除腫瘍と同様に低下していた。治療効果の異なる各群においては NAC 治療前後での SELENBP1 の有意な変化はみられなかった。また生検検体と切除腫瘍における SELENBP1 発現は同等であった。また切除腫瘍において SELENBP1 低発現群では無再発生存期間の有意な短縮が認められた。 以上から、SELENBP1 低下は NAC 抵抗性直腸癌に特有の生物学的特徴の一つであることが判明し、それが術前 S-1 + Oxaliplatin 療法への抵抗性と予後不良に関連することが明かとなった。 本研究は術前化学療法の是非をはじめ実臨床上極めて重要な知見であると認められ、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Ann Surg Oncol 30:7612-7623, 2023