

佐藤伸隆氏の学位論文審査の要旨

論文題目 切除不能進行再発大腸癌患者における Transcription-Reverse Transcription Concerted Reaction 法を用いた血中循環腫瘍細胞検出の有用性  
(The usefulness of Transcription-reverse transcription concerted reaction method for detecting circulating tumor cells in patients with advanced and /or metastatic colorectal cancer)

近年、さまざまな癌腫で血中循環腫瘍細胞(Circulating Tumor cells: CTCs)が予後や治療効果の予測因子となりうる事が報告されるようになり、臨床応用が期待されている。具体的には、血中の腫瘍細胞を定量的に測定できる CellSearch system が開発され、これを用いた CTCs 検出の有用性が報告されており、米国では実臨床で用いられている。しかしながら検査にかかる費用が高額であり、本邦では日常診療へ普及していないのが現状である。一方、Transcription-Reverse Transcription Concerted Method (TRC 法)は、標的 mRNA の増幅および検出を 1 本のチューブ内で行える簡便な mRNA 検出法であり、迅速かつ安価に結果を得ることができる。

本研究では、CEA-mRNA を標的とした TRC 法による CTCs 検出の有用性を明らかにし、大腸癌診療への臨床応用の可能性について検討した。まず CellSearch system と TRC 法を用いて CTCs 検出感度を比較するために、健常人全血に CEA 産生大腸癌細胞株 DLD1 を混和した希釈系列を作製した。さらに、切除不能進行再発大腸癌における CTCs の検出能を検討するために、2008 年 11 月から 2009 年 5 月の間に切除不能進行再発大腸癌患者から採取した全 42 検体を対象に、両者を比較検討した。さらに化学療法前の CTCs 検出結果と予後との関連を解析するために、2008 年 6 月から 2009 年 5 月までの間に化学療法を導入し、経過中に根治的手術を受けていない切除不能進行再発大腸癌患者 25 人を対象に、Kaplan-Meier 法を用いた生存曲線をもとに解析した。その結果、CellSearch system では健常人血液 7.5ml 中から 1 個の癌細胞検出が可能であったが、TRC 法では白血球  $10^5$  個中 1 個の癌細胞の検出が可能であった。また切除不能進行再発大腸癌患者全血 42 検体において、TRC 反応陽性は 27 検体であった。また CellSearch system で CTCs を 1 個以上検出した場合を CTC 陽性と定義した場合、陽性例は 27 検体であり、さらに既報のごとく、3 個以上検出した場合を陽性と定義した場合、陽性例は 18 検体であった。TRC 法と CellSearch system での CTC 陽性の結果は有意に相関した( $p < 0.001$ )。一方、切除不能進行再発大腸癌患者 25 人での予後を検討した結果、化学療法導入前に CTCs が検出された症例(TRC 反応陽性、CTCs  $\geq 3$  を CTCs 陽性)では、有意に予後が不良であった。

審査の過程において、CEA-mRNA を標的とする事の妥当性、癌転移についての最新の概念と本研究の位置付け、TRC 法の技術面での問題点、CTCs の生物学的特性、TRC と CellSearch system との相関、TRC の閾値の妥当性、外科手術直後の CTCs 検出の有無と再発、予後との関連など、多くの質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究は、切除不能進行再発大腸癌患者において CEA-mRNA を標的とした TRC 法による CTCs 検出が、従来の CellSearch system と同様に生命予後を予測しうることを証明し、消化器癌診療における TRC 法を用いた CTCs 検出の有効性と有用性を示した点で、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 消化器内科学担当教授



審査結果

学位申請者名：佐藤伸隆

専攻分野：消化器外科学

学位論文題名：切除不能進行再発大腸癌患者における Transcription-Reverse  
Transcription Concerted Reaction 法を用いた血中循環腫瘍細胞検出の有用性  
(The usefulness of Transcription-reverse transcription concerted reaction method  
for detecting circulating tumor cells in patients with advanced and /or metastatic  
colorectal cancer)

指導：馬場秀夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 消化器内科学担当教授

西谷 陽子

審査委員 産科婦人科学担当教授

佐藤 伸隆

審査委員 法医学担当教授

西谷 陽子