

氏名	山本 峻平
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6479 号
学位授与の日付	2021年 9月 24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Heterogeneous distribution of <i>Fusobacterium nucleatum</i> in the progression of colorectal cancer (大腸癌増殖における <i>Fusobacterium nucleatum</i> の腫瘍内不均一性について)
論文審査委員	教授 吉野 正      教授 平沢 晃      教授 富樫庸介

#### 学位論文内容の要旨

口腔内常在菌である *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) は、大腸癌患者の予後不良因子と報告され、新たな Biomarker として期待されている。

今回、当院で内視鏡治療 (EMR/ESD)、外科手術を行った大腸腫瘍200例 (腺腫118例、大腸癌82例) と腫瘍近傍正常粘膜149例の FFPE を用い、*Fn* の存在、*KRAS* 変異/*BRAF* 変異の有無を解析した。外科手術検体46例においては、大腸癌組織と近傍正常粘膜を組織表層/深部に分けた解析も行った。Ki-67染色を用いて腫瘍増殖能と *Fn* の関係性について検討した。

*Fn* 存在率は腫瘍組織 (腺腫, stage0, I/II, III/IV: 5.9, 26.1, 35.1, 81.8%)、腫瘍近傍正常粘膜 (7.6, 9.5, 27.8, 40.9%) とともに病期に応じ増加していた。stage I/II と stage III/IV の組織表層と深部での検討では、大腸癌表層: 28, 66.7%、大腸癌深部: 24, 42.9%、正常粘膜表層: 28, 23.8%、正常粘膜深部: 20, 28.6% であり、stage III/IV 大腸癌表層で有意に *Fn* は存在していた。大腸癌表層と深部では *Fn* の不均一性を認め、*KRAS* 変異/*BRAF* 変異の腫瘍内不均一性と比較し有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。また、*Fn* と *KRAS* 変異・*BRAF* 変異に相関はなく、*Fn* が存在する組織で Ki-67 index の有意な上昇を認めた ( $Fn+$  93.9% vs  $Fn-$  89.0%;  $p = 0.01$ )。

*Fn* は病期に応じて増加し、stage III/IV の大腸癌表層で最も多く存在していた。*Fn* による腫瘍増殖への関与が示唆されたが、*Fn* は腫瘍内不均一性があり Biomarker として使用する際に注意を要する。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) と大腸腫瘍との関係を検討したものである。研究対象は大腸腫瘍 200 例 (腺腫 118 例、腺癌 82 例) と腫瘍近傍正常粘膜 149 例である。FFPE を用いて *Fn* の存在、*KRAS* 変異/*BRAF* 変異の有無を解析した。外科手術材料 46 例では癌組織と近傍正常粘膜を組織表層と深部に分けて解析した。Ki67 との関係も検索した。その結果、*Fn* は腺腫、stage 0, I/II, III/IV で 5.9, 26.1, 35.1, 81.8%) 近傍正常粘膜 (7.6, 9.5, 27.8, 40.9%) で病期に応じて増加していた。大腸癌 III/IV 表層で有意に高率に *Fn* は認められた。大腸癌表層と深部では *Fn* の不均一性があった。*Fn* と *KRAS*, *BRAF* 変異に相関なく、*Fn* が存在すると Ki67 が有意に上昇した。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、大腸腫瘍に関する重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。