

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Pks-positive *Escherichia coli* in tumor tissue and surrounding normal mucosal tissue of colorectal cancer patients

大腸癌患者の腫瘍組織およびその周辺正常粘膜組織における *pks* 陽性大腸菌の
発現

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野
大学院生 宮坂 俊光
Cancer Science. 2024 Jan 31;115(4):1184-1195.掲載
DOI:10.1111/cas.16088

polyketide synthetase (*pks*) 陽性大腸菌は遺伝子損傷作用を有するコリバクチンを産生し、大腸の発癌に寄与する可能性が報告されており、注目を集めている。一方で、*pks* 陽性大腸菌が結腸直腸癌組織内にどのように存在しているのかは明らかでなく、正常粘膜組織と比較した研究もほとんどない。*pks* 陽性大腸菌が大腸の発癌に関わるのであれば、早期結腸直腸癌でも検出することが可能であるという仮説をたて、本研究では結腸直腸癌における *pks* 陽性大腸菌の発現を調べ、正常粘膜組織における発現との違いを合わせて解析した。また、*pks* 陽性大腸菌が検出された結腸直腸癌の臨床病理学的特徴について検討した。

2017年1月から2021年3月に日本医科大学付属病院で原発腫瘍が切除された結腸直腸癌の患者を対象とし、切除検体から腫瘍組織および正常粘膜組織を採取した。採取した組織からDNAを抽出し、digital PCR法にて *pks* 陽性大腸菌の発現量を解析した。

413例を対象とし、腫瘍組織 413検体、正常粘膜組織 244検体の解析を行った。うち、Stage 0-I 症例は 74例、Stage II 症例は 146例、Stage III 症例は 133例、Stage IV 症例は 60例であった。*pks* 陽性大腸菌は腫瘍組織、正常粘膜組織における発現数に差はなかった。一方、同一症例での変化に着目すると、Stage 0-I 症例において、腫瘍組織と正常粘膜組織における *pks* 陽性大腸菌の発現数は有意差を認めた ($p < 0.001$)。また、*pks* 陽性大腸菌は深達度 Tis-1、T2 の腫瘍や、Stage 0-I の腫瘍組織に多く発現していた。

腫瘍組織における *pks* 陽性大腸菌の発現を高発現群、低発現群、陰性群に分け比較すると、深達度の浅い腫瘍 ($HR = 5.0, 95\%CI = 2.3-11.3, p < 0.001$) やリンパ節転移陰性例 ($HR = 3.0, 95\%CI = 1.8-5.1, p < 0.001$) などで、*pks* 陽性大腸菌発現と有意に関連していた。また、腫瘍組織における *pks* 陽性大腸菌の発現は大腸癌の予後と関連していた。*pks* 陽性大腸菌低発現群および陰性群は、高発現群と比較すると、独立した癌特異的生存期間不良因子であった ($HR = 6.4, 95\%CI = 1.7-25.6, p = 0.005$)。また、Stage II-III 症例における無再発生存期間についても、独立した予後不良因子であった ($HR = 3.1, 95\%CI = 1.3-7.0, p = 0.01$)。

本研究は、結腸直腸癌の腫瘍組織と正常粘膜組織における *pks* 陽性大腸菌の発現を比較・解析したこと、*pks* 陽性大腸菌と結腸直腸癌の予後との関係を明らかにしたこと、*pks* 陽性大腸菌の発現を digital PCR法を用いて検討したこと、以上3点がこれまでの報告と異なる初めての研究である。*pks* 陽性大腸菌は大腸の発癌に関係する一方で、癌の進行・進展には関与しない可能性が示唆された。

二次審査において、*pks* 陽性大腸菌は実臨床でどのように活かしていくことができるか、*pks* 陽性大腸菌が癌の進行に伴い減少していくメカニズムをどう考えているか、*pks* 陽性大腸菌は大腸癌のどこに局在しているか、他の腸内細菌とどのように関わっているか等の質問があったが、何れの質問に対しても先行研究、本研究、過去の報告を基に明瞭的確に回答された。

本研究は、*pks* 陽性大腸菌が正常粘膜よりも早期結腸直腸癌に多く発現している一方で、進行癌になると減少し、予後予測因子となりうる事を証明した重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。