

審査の結果の要旨

氏名 太田 (吉川) 善子

本研究は糖尿病合併大腸癌の治療戦略の構築のために必要な腫瘍学的特異性を明らかにするため、待機的に根治的切除術を施行した大腸癌手術症例を対象に、糖尿病合併大腸癌の臨床病理学的特徴および術後の長期的予後について検討したものであり、また、癌組織の局所に生じる低血糖環境が免疫細胞に及ぼす影響を明らかにするため、糖環境が免疫細胞の増殖能およびサイトカイン産生能に及ぼす効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 2000年1月から2009年12月に当院で待機的に大腸癌の根治的切除術を受けた1216例を対象とした後ろ向きコホート研究を行った結果、糖尿病合併大腸癌の臨床病理学的特徴は、有意に高齢で男性の割合が高く、腫瘍径が大きく、大腸癌以外の死因が多いということが示された。
2. 糖尿病合併の有無による生命予後の違いに関して、全生存(OS)と癌特異生存(CSS)、無再発生存(RFS)で比較した結果、糖尿病合併例でOSが有意に低かったが、CSS、RFSでは有意差を認めなかった。多変量解析の結果、糖尿病はOSの独立した予後因子であることが示された。病期別での比較の結果、Stage IIの糖尿病合併例でCSSがよい傾向があり、Stage IVでは糖尿病合併例で有意にCSSが不良であり、病期が進むにつれて糖尿病のCSSに対する負の影響が強くなる傾向が示された。
3. 健康な成人から得られた末梢血リンパ球(PBL)を様々な糖濃度環境下で培養後、MTS法を用い細胞増殖能を調べた結果、低糖濃度環境のPBLの増殖能は、標準血糖値100 mg/dl以上の高糖濃度環境のPBLの増殖能よりも有意に低いことが示された。
4. 健康な成人から得られたPBLを高糖濃度環境および糖フリー環境下で培養後、免疫染色を行い、フローサイトメトリーを用いサイトカイン産生能を測定した結果、糖フリー環境のCD4陽性細胞は高糖濃度環境の細胞に比べ、IL-4分泌能が有意に高く、IFN- γ 分泌能が有意に低いことが示された。健康なドナーのCD4陽性PBLでは糖の枯渇がTh2優勢をもたらすことが示され、癌組織の局所的な低血糖環境が免疫逃避機構の一要因である可能性が示された。

以上、本論文は根治的切除術を施行した大腸癌手術症例を対象とした後ろ向きコホート研究により、糖尿病合併大腸癌の臨床病理学的特徴と進行度による悪性度の違いを明らかにした。さらに局所的な低血糖環境が細胞性免疫の抑制をもたらすことを明らかにした。本研究は増加傾向にある糖尿病合併大腸癌の治療戦略の構築、および十分な効果が報告され

ていない癌免疫療法の有効性の向上に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。