

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------


氏 名 村井 俊文


論 文 題 目


Epithelial - to - Mesenchymal Transition
Predicts Prognosis in Clinical Gastric Cancer


(胃癌において上皮間葉系転換は予後予測因子となり得る)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 柳野 正人 

委 員 名古屋大学教授 後藤 秀実 

委 員 名古屋大学教授 長谷川 好規 

指 導 教 授 名古屋大学教授 小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨

近年、癌の浸潤・転移には上皮間葉系転換 (Epithelial-to-Mesenchymal Transition, EMT) の関与が指摘されている。EMT とは癌において上皮系細胞が間葉系細胞に形態変化をすることであり、この過程において、癌細胞は運動能や浸潤能を獲得する。その際、上皮系マーカー (E-cadherin) の発現は低下し、間葉系マーカー Vimentin) は上昇する。この現象は種々の癌腫において認識され、癌の浸潤・転移において深く関与していると言われている。胃癌における EMT 転写因子には、種々の報告があるものの、一定の見解はいまだに得られていない。今回我々は、当教室にて外科的切除を施行した胃癌臨床検体を用い、EMT status を定義かつ決定し、臨床病理学的因子、予後との相関を統計学的に解析した。また、EMT の転写因子においても、細胞株だけでなく臨床検体を用いて検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 間葉系細胞株である MKN1 において、Zeb-1 抑制株は親株と比較して E-cadherin の発現が増強し、Vimentin の発現は減弱した。また Zeb-1 抑制株は親株と比較して有意に増殖能、遊走能、浸潤能が減弱した。以上の結果より、Zeb-1 は EMT 制御における有力な転写因子と考えられ、Zeb-1 を knockdown することにより、Mesenchymal-to-Epithelial Transition (MET) を誘導していると考えられた。従って、Zeb-1 を制御することが進行胃癌の予後を改善させる可能性が示唆された。
2. 臨床検体において、間葉系群は上皮系群と比較して有意に予後不良であり、diffuse type、Stage IV 症例を有意に多く認めた。また多変量解析では独立予後因子であった。
3. 臨床検体において、Zeb-1 高発現群は有意に予後不良であり、低年齢 (63 才未満)、diffuse type、リンパ節転移 16 個以上 を有意に多く認めた。さらに、V/E 比と Zeb-1 の発現との間には有意な相関を認めた。

本研究では、EMT は胃癌の浸潤や転移と相関し、Zeb-1 は有力な EMT 制御因子であると考えられ、かつ、予後規定因子である可能性が示唆され、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	村井 俊文
試験担当者	主査 柳野 正人 後藤 秀実 長石 好規 指導教授 小寺 泰弘			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 胃癌における EMT の転写因子について
2. 胃癌における EMT の臨床的意義と予後について
3. 胃癌における Zeb-1 発現の臨床的意義と予後について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。