

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 坂巻 慶一

論 文 題 目

Low ETV1 mRNA expression is associated with recurrence in gastrointestinal stromal tumors

(転写因子 ETV1 mRNA 発現低値は術後 GIST 再発と関連する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

江畑智希 

名古屋大学教授

委員

内田 広夫 

名古屋大学教授

指導教授

藤 城 亮三 

## 論文審査の結果の要旨

今回、GIST における ETV1 発現について免疫組織化学染色を用いた過去の論文とは異なり、real-time PCR 法を用い下記の点を明らかにした。第一に、ETV1 は mRNA レベルにおいて GIST 全例で発現し、非 GIST と比べて有意に上昇していた。第二に、ETV1 mRNA 発現は悪性 GIST において有意に減弱していた。第三に、ETV1 低発現は既知のリスク因子（腫瘍径、部位、核分裂数）に加え、多変量解析で独立した再発因子と判明した。さらには、ETV1 低発現 GIST の患者は、ETV1 高発現の患者に比べて無再発生存期間が短かった。これらより ETV1 低発現は、術後再発と関連し、従来の因子に加えて独立した因子であることが明らかとなった。ETV1 発現は悪性 GIST の新たな予測因子となる可能性が考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GIST で ETV1 が発現しているという点は過去と一致しているが、2010 年の Nature での基礎実験（ETV1 蛋白が高い方が *in vivo* で腫瘍増殖が高い）の論文結果と矛盾している様に見えたのは、可能性として mRNA での検討であったこと、もう一つは基礎実験系と臨床とでの結果の違いを考えている。低く出たことに関しての機序としては、もともと ICC の時点では KIT と ETV1 は高発現しているが、そのままの特徴が残ったまま GIST を発症したものは大人しく良性であり、外れたもの（脱分化したもの）は悪性化し、ETV1 低値となるのではと推察している。
2. 他の癌腫で ETV1 が発癌に関わるものとして前立腺癌、メラノーマ、ユーイング肉腫などがある。2019 年の Scientific Reports の前立腺癌での基礎実験の論文では、ETV1 が mRNA レベルでの発癌促進因子として働き、前癌病変までは誘導するものの、発癌には至らないしくみの解析として、ETV1 と相互に作用する TGF- $\beta$  / SMAD4 が細胞の癌化の手前の段階では ETV1 活性を抑制するという報告がある。
3. 本研究では、ETV1 low 群 high 群とも、低、超低リスクでは一例も再発例がなく、両グループにおいての予後は良好であった。また、中間リスクでは再発率 1 例/4 例=25%（ETV1 low 群 1 例/2 例、high 群 0 例/2 例）、高リスクでは再発率 10 例/13 例=76.9%（すべて ETV1 low 群）であり、リスクに相関し再発率の上昇を認めた。

本研究は、GIST の今後の治療を考える上で、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	※ 乙 第	号	氏 名	坂巻 慶一	
試験担当者	主査	小寺 泰弘		副査 <sub>1</sub>	江畑 智希
	副査 <sub>2</sub>	内田 広夫		指導教授	藤 成 亮三





## (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. GISTにおいて悪性度が高いとETV1 mRNA発現が低値になった結果に関し、過去の論文と異なったことに対する意見について
2. 他の悪性腫瘍でもETV1の関与が見られるのか、また、それらの論文でETV1のcell lineでの機能解析がなされているのかについて
3. 本論文でETV1 mRNA発現をlow/highに分類した際に、どちらの群においても改訂NIHコンセンサス基準でのリスク分類のvery low/lowが相当数含まれている。ETV1 low群で20例、high群では27例含まれているが、同じvery low/lowでも予後が異なるのかについて

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、消化器内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。

## 学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	坂巻 慶一
試験担当者	主査	小寺 泰弘 	副査 <sub>1</sub>	江畑 智希 
	副査 <sub>2</sub>	内田 広夫 	指導教授	藤 成 光弘 
(学力審査の結果の要旨)				
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				