

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 間 下 直 樹

論 文 題 目

Epithelial to Mesenchymal Transition Might be Induced  
via CD44 Isoform Switching in Colorectal Cancer

(大腸癌において上皮間葉転換は CD44 アイソフォームスイッチ  
により誘導される)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委 員

後藤 秀実 

名古屋大学教授

委 員

中村 栄为 

名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘 

## 論文審査の結果の要旨

今回、大腸癌細胞株において上皮間葉転換(Epithelial to mesenchymal transition; EMT)マーカーである E-cadherin、vimentin、癌幹細胞マーカーである CD44 の mRNA 発現を検討した。また間葉系細胞において CD44 の発現を抑制して機能解析を行った。CD44 のアイソフォームスイッチが EMT 誘導に影響を与えることが示唆された。次に大腸癌切除検体 150 例の癌部における EMT マーカー、CD44 アイソフォームの mRNA 発現を検討すると、EMT status 間葉系群は腫瘍の深達度、リンパ管侵襲、組織型と有意な相関を認め、EMT status において間葉系であること、CD44 status において standard 優位であることは予後因子であった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CD44 バリエントアイソフォームは他にも数多く報告されている中で、特に今回 variant 9 に注目して検討を行った理由は、以前の研究で variant 8・10 は消化器癌での主要なアイソフォームと考えられていること、また variant 8, 9, 10 がシスチントランスポーターxCT の発現を上昇させ、抗酸化物質 GSH の合成を促進し、参加ストレスに対する抵抗性を高めることで転移を促進させることが慶応大学から最近報告されている。以上より、今回大腸癌における転移、浸潤と CD44 の関係を研究する上で、standard と variant 9 のアイソフォームを選択した。
2. EMT status は組織型との有意な相関を認めたことから、内視鏡下生検検体における応用も期待される。CD44 と癌の転移浸潤に関わる EMT との関連がより明らかとなれば、その経路をターゲットとした治療に繋がっていく可能性が示唆される。
3. EMT status は多変量解析において有意な予後因子とならなかったが、この理由は、病理学的壁深達度 T4 や病理組織型と有意な相関があり、これらの因子が強く影響したためと考えられる。

本研究では、EMT は大腸癌の転移、浸潤と相関し、CD44 status は予後因子であった。かつ CD44 アイソフォームスイッチが EMT 誘導に関与す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	間下直樹
試験担当者	主査	柳野正人	後藤秀典	沖村孝典
	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. CD44 variant アイソフォームは数多く存在するが、本研究で特にvariant 9に着目した理由について。
2. 大腸癌の内視鏡下の生検による診断における役割、また治療へ発展する可能性について。
3. EMT statusは単変量解析では予後因子であるが、多変量解析においては有意な予後因子として残らなかった理由について。

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。