

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 大屋久晴

論 文 題 目


Overexpression of melanoma-associated antigen D4 is an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma of the esophagus

(食道扁平上皮癌における Melanoma-associated antigen D4 遺伝子発現の臨床的意義の検討)

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

横井 香平 

名古屋大学教授

委 員

後藤 秀実 

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、9種類の食道扁平上皮癌細胞株および術前化学療法非施行の食道扁平上皮癌切除症例 65 例から得た組織を対象に、Melanoma-associated antigen (MAGE)-D4 mRNA 発現を定量的 real-time PCR 法にて解析し、食道扁平上皮癌における MAGE-D4 の発現および、その意義について検討した。結果、食道扁平上皮癌細胞株および切除検体の癌部において、高頻度に MAGE-D4 mRNA の発現増加が認められた。癌部における MAGE-D4 mRNA 高発現は、術前血清 CEA 値および Brinkman 指数の高値と有意な相関を認めた。MAGE-D4 mRNA 高発現は、全生存期間に対する独立予後不良因子であった。この結果 MAGE-D4 遺伝子の発現は食道扁平上皮癌の発癌および進展に関与し、新たな予後予測マーカーや分子標的となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回、MAGE-D4 mRNA 発現と食道扁平上皮癌の臨床病理学的因子との相関性を検討した。術前化学療法施行例では腫瘍組織が癒痕化している場合が多く、適切な腫瘍組織採取が困難であることや、化学療法の奏効度の差によって背景となる遺伝子発現状態にも差を生じうることを考慮し、本研究では食道扁平上皮癌における MAGE-D4 遺伝子の役割を調べることを重視し、術前化学療法非施行の食道扁平上皮癌切除症例を対象とした。
2. 低発現群は病期 I 期：3 例、II 期：17 例、III 期：23 例、IV 期：5 例であった。一方、高発現群は病期 I 期：2 例、II 期：2 例、III 期：8 例、IV 期：5 例であった。MAGE-D4 mRNA 高発現群は進行病期となる傾向を認めるも、有意差は認めなかった ($p=0.11$)。
3. 実験の今後の発展については、①MAGE-D4 遺伝子の機能解析として siRNA 法を用いたノックダウンを行い、食道扁平上皮癌細胞株の増殖能、浸潤能、遊走能を調べること、②喫煙と MAGE-D4 発現異常の相関性をより大きな症例群で検討すること、③血清中 MAGE-D4 レベルが食道扁平上皮癌の予後予測マーカーとなりうるかを、術前血清検体を対象とした ELISA 法により検討することが今後の検討課題になると考える。これらは治療標的分子となる可能性や疫学的予防医学的意義、診断的意義で臨床発展につながると考える。また、今回の検討では対象にしていない術前化学療法施行の食道扁平上皮癌においても、MAGE-D4 遺伝子の関連を調べることは意義深いものと考えられる。

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	大屋久晴
試験担当者	主査	柳野と人	横井青平	後藤秀実
	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. 実験対象について、食道癌の臨床病期II・IIIに関して現在の標準治療は術前化学療法である。今回の実験対象に術前化学療法非施行の食道扁平上皮癌切除症例を選んでいるのはなぜか。
2. 本来全生存において臨床病期が有意な予後因子であるはずであると考えられる。今回の検討でmRNAの高発現群と低発現群でのステージ分布はどのようなになっているか。
3. 今回の実験が今後どのような臨床的意義につながるか。

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。