

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 橋 本 良 二

論 文 題 目

Aberrant expression of melanoma-associated antigen-D2 serves
as a prognostic indicator of hepatocellular carcinoma outcome
following curative hepatectomy

(Melanoma-associated antigen-D2 遺伝子の肝細胞癌治癒切除後の
予後予測バイオマーカーとしての有用性の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 浩 実 

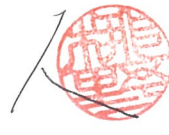
名古屋大学教授

委員

中刑 孝 晃 

名古屋大学教授

委員

柳野 正 人 

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

本研究では、悪性腫瘍進展への関与が注目されている MAGE family の比較的新しい member である MAGE-D2 に着目し肝細胞癌における発現解析を行った。肝細胞癌細胞株は多様な MAGE-D2 mRNA 発現量を示した。切除組織検体の癌部と非癌部組織において MAGE-D2 mRNA 発現量に有意差は認めなかったが、癌部組織で MAGE-D2 mRNA が高発現していた群では有意に術後全生存期間が短縮していた。腫瘍径、多発腫瘍、脈管浸潤、進行病期などの既知の主要な予後因子との有意な相関性を認めなかったことから、MAGE-D2 mRNA 発現量は既存の予後因子から独立した肝細胞癌治癒切除術後予後予測バイオマーカー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. 保存状態の良好な薄切切片の得られた 30 例を対象として免疫組織化学染色を行い MAGE-D2 蛋白の発現分布を調べたところ、細胞質と核に局在していた。また癌部・非癌部における MAGE-D2 の発現パターンには、mRNA レベルと蛋白レベルの間に乖離を認めなかった。
2. MAGE-D2 高発現と病理学的漿膜浸潤のそれぞれの予後因子としての意義について検討した。漿膜浸潤は強い予後因子と認識されているが、本研究では脈管侵襲や腫瘍径などの他の強い因子との交絡により多変量解析において独立因子となりえなかった。一方で、MAGE-D2 高発現は他の強い因子との交絡がなく独立した因子であった。
3. MAGE-D2 発現レベルは慢性肝炎の段階で正常肝と比べて増加していたが、非癌部組織全体と肝細胞癌組織の間では有意な差を認めなかったことから、MAGE-D2 高発現は発癌段階に大きな意義を有するとは言えない結果であった。一方で、肝細胞癌で一部の MAGE-D2 高発現症例群の治癒切除後予後が有意に不良であった。これらのことから、MAGE-D2 は発癌段階よりもむしろ発癌以降の肝細胞癌進展において重要な役割を持つことが示唆された。今後、さらなる MAGE-D2 の機能解析が望まれる。
4. MAGE-D2 発現をバイオマーカーとして臨床に応用できる可能性として、以下が考えられた。手術摘出標本での発現度を調べることにより術後高リスク症例を選別し、より密な術後フォローアップを行う。これにより、術後再発の早期発見を経て治療成績向上に繋がることが期待される。さらに、診断時に肝生検検体での MAGE-D2 発現量評価を行うことで、治療法選択の一助となる可能性があると考えられる。さらなるバイオマーカーとしての汎用性を高めるためには、血清からの検出が今後の課題である。

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	橋本 良二
試験担当者	主査			
	指導教授			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MAGE-D2蛋白とMAGE-D2 mRNAの発現分布について 2. 病理学的漿膜浸潤が予後因子から外れた理由について 3. 発癌におけるMAGE-D2の役割について 4. 臨床におけるMAGE-D2の展望 <p>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。</p>				