

## 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 浅野 智成

論 文 題 目


Clinical implication of Frizzled 2 expression and its association with epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌における Frizzled 2 発現の臨床的意義と上皮間葉転換との関連)

論文審査担当者

主 査 委員

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

中村 栄男 

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

今回、肝細胞癌における Frizzled2(Fzd2)発現の臨床的意義と上皮間葉転換(EMT)との関連について、細胞株及び臨床検体を用いて検討した。また Fzd2 に関連する Wnt5b、Stat3、IL-6、Jak2 の発現も測定し、Stat3 に関しては免疫染色を行い、Fzd2 発現及び EMT との関連性を検討した。結果は、Stat3、IL-6、Jak2、Fzd2 の発現は間葉系群に有意に高く、Fzd2 発現は遊走能及び浸潤能に影響した。臨床検体の検討では、Fzd2 高発現群は、間葉系群に有意な相関を認め、Fzd2 低発現群に比較して無再発生存期間が短縮され、多変量解析では有意な独立した再発予測因子であった。Stat3 の免疫染色陽性群は間葉系群及び Fzd2 高発現群に有意に多かった。結論は、肝細胞癌における Fzd2 は EMT を制御し、独立した再発予測因子であった。Wnt5/Fzd2 及び IL-6/Jak2 のシグナル経路が Stat3 を制御し、EMT において重要な役割を果たす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.肝細胞癌における EMT の指標は、間葉系マーカーとして Vimentin、N-cadherin、fibronectin、Spp1、Mmp2、Snail2(Slug)、Mmp9、Msn が用いられ、上皮系マーカーは E-cadherin、Epcam、Occludin、keratin が用いられることが多い。その中でも、Vimentin と E-cadherin を EMT の指標として使用した報告が多かった。
- 2.Fzd2 高発現群で低発現群に比べて、残肝再発が多い傾向ではあったが、再発形式別による明らかな有意差は認めなかった。再発形式別では、最も残肝再発が多く、次に肺、骨の順であった。Fzd2 の発現に関わらず全生存率において有意差を認めなかったことは、Fzd2 高発現群に残肝再発が多い傾向であり、残肝再発に対する後治療の TACE や RFA によって病勢コントロールが良好に行われ、Fzd2 高発現群の再発後の予後延長に関与したと考えられた。
- 3.切除検体における Fzd2 の発現によって、再発リスクの高い Fzd2 高発現群は、術後フォローアップを Fzd2 低発現群よりも短期間で行い、術後補助化学療法などの後治療を検討する必要がある。さらに再発時の治療の選択肢の一つと考えられるソラフェニブと Fzd2 発現における薬剤感受性についても検討の余地はある。今後の研究としては、Fzd2 を中心としたシグナル伝達経路の解明が必要であり、抗 Fzd2 抗体や IL-6R 抗体、あるいは抗 Stat3 抗体などのシグナル伝達経路を考慮した複数の薬剤の併用療法も効果的な治療となりうる可能性がある。

本研究は、肝細胞癌における Fzd2 発現と臨床的意義及び EMT との関連性を確立する上で、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	※甲第	号	氏名	浅野 智成
試験担当者	主査 柳野 正人 後崎 秀寛 中村 幹 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. HCCにおけるEMTを表現方法について
2. Fzd2発現における再発形式及び予後について
3. Fzd2発現に関する今後の研究、臨床応用について

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。