

## 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 江坂 和大

論 文 題 目


Reduced Expression of Adherens Junctions Associated Protein 1 Predicts Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatectomy

( 肝細胞癌における Adherens Junctions Associated Protein 1 遺伝子発現とその調節機序に関する検討 )

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

後藤 亮寛 

名古屋大学教授

委員

中村 崇男 

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

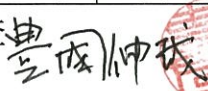
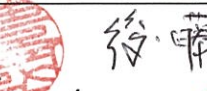


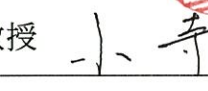

今回、肝細胞癌（HCC）における Adherens Junctions Associated Protein 1（AJAP1）の発現およびその調節機序を検討した。肝細胞癌細胞株では、9種中7種で AJAP1 mRNA 発現の低下を認めた。7種中6種で DNA プロモーター領域の DNA メチル化を、2種でコピー数減少を認めた。144例の肝切除症例から得られた臨床検体を用いた検討では、非癌部組織と比べて癌部組織で有意に AJAP1 mRNA 発現が低下していた。癌部 AJAP1 mRNA 低発現は、癌部 AJAP1 DNA メチル化、コピー数減少と有意に相関していた。また低発現群では、無再発生存期間の有意な短縮を認め、多変量解析において独立した予後不良因子であった。これらの結果から AJAP1 は HCC において主に DNA メチル化を介して抑制されており、その癌部における発現量は治癒切除術後の再発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. AJAP1 は細胞間接着結合を制御する膜貫通蛋白であり、正常組織では広く発現が認められる。免疫組織化学染色では肝細胞や胆管上皮細胞の細胞膜が染色され、肝小葉において細胆管および肝実質が染色された。
2. 再発形式および死因との関連性については、癌部 AJAP1 mRNA 発現量と再発形式および死因の間には有意な相関性を認めなかった。
3. 背景肝状態別の AJAP1 mRNA 発現量を検討したが、肝炎や肝硬変の段階での AJAP1 mRNA 発現量の変化は認めなかった。したがって、AJAP1 mRNA 発現量は発癌前の発癌予測よりも、発癌以降の HCC 進展のバイオマーカーとして有用であると考えられた。
4. 肝生検または切除標本における癌部 AJAP1 発現量により、再発リスクの層別化が可能となる。これにより術後経過観察の頻度や検査のモダリティの選択、周術期化学療法の適応や術後再発時の再切除術の適応を決める要因の一つとなることが期待される。

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	江坂和大
試験担当者	主査  豊成 伸哉  後藤 秀実  中村 孝光  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. 正常肝組織におけるAJAP1発現について
2. AJAP1発現と再発形式および死因との関連性について
3. AJAP1発現による肝細胞癌発癌予測の可能性について
4. 肝細胞癌におけるAJAP1発現解析の臨床応用への展望について

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。