

別紙 1-1

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 澤木 康一

論 文 題 目


Troponin I2 as a Specific Biomarker for Prediction of
Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer

(Troponin I2 遺伝子発現の胃癌腹膜播種再発予測バイオマーカー
としての有用性に関する検討)

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

蔭 成 之 弘 


名古屋大学教授

委員

志川 史 隆 

名古屋大学特命教授

指導教員

小 沢 聖 孝 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

胃癌における Troponin I2, Fast Skeletal Type (*TNNI2*) 発現と腹膜播種の関連性について検討した。14 種中 8 種の胃癌細胞株で *TNNI2* mRNA 発現量の上昇を認めた。また、上皮間葉移行促進因子である tumor inhibitor of metalloproteinase 1 (*TIMP1*)、vascular protein sorting 13 homolog A (*VPS13A*)、pleckstrin 2 (*PLEK2*)、snail family transcriptional repressor 3 (*SNAI3*) 発現と正の相関性を、上皮間葉移行の過程で抑制される tissue factor pathway inhibitor 2 (*TFPI2*) と負の相関性を示した。胃癌原発巣組織中 *TNNI2* mRNA 高発現群は低発現群と比較して有意に腹膜播種の頻度が高く、術後全生存期間が短縮していた。また、胃癌原発巣組織中 *TNNI2* mRNA 高発現は術後腹膜播種再発に対する独立した危険因子であった。さらに、胃癌原発組織中 *TNNI2* タンパク発現度が強くなるにしたがって腹膜播種再発の頻度が増加する傾向を認めた。以上の結果により、胃癌原発巣組織中 *TNNI2* 発現は、胃癌腹膜播種予測バイオマーカーとして有用であ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. *TNNI2* はカルシウム依存性に筋収縮を制御するトロポニン複合体の構成タンパクの 1 つであるが、消化器癌における役割についての報告はなく、胃癌における分子生物学的意義は未知の遺伝子である。上皮間葉移行は癌の進展や悪性形質獲得に重要な役割を果たしている。今回の研究で、*TNNI2* 発現と上皮間葉移行促進因子である *TIMP1*、*VPS13A*、*PLEK2*、*SNAI3* 発現が正の相関性を、上皮間葉移行の過程で抑制される *TFPI2* 発現が負の相関性を示した。*TNNI2* がこれらの遺伝子と関連することで上皮間葉移行の過程に関与し癌の進展に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。
2. 胃癌原発巣組織中 *TNNI2* 高発現は胃切除時の腹膜播種もしくは腹腔洗浄細胞診陽性との相関を認めた。一方で、リンパ節転移や同時性肝転移とは有意な相関を認めず、腹膜播種に特異性の高いバイオマーカーとして有用であると考えられる。生検組織を利用して術前に腹膜播種のリスクが評価可能となれば、胃切除術を実施前の審査腹腔鏡の適応判断の一助となり得る。さらに、*TNNI2* 高発現は根治的切除後の腹膜播種再発危険因子として抽出された。また、胃癌原発組織中の免疫組織学的染色法により *TNNI2* タンパク発現度と腹膜播種再発の相関も認められた。根治切除後の術後腹膜播種再発リスクが評価できる可能性も示唆された。
3. 今回の研究では播種結節や腹水を検体とした検討は行っていないが、それらを対象とすることでさらなるバイオマーカーとしての意義が見いだせる可能性があると考えられる。

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	澤木 康一
試験担当者	主査	柳野正人	副査 ₁	藤成克三
	副査 ₂	志川史隆	指導教員	小池聖寿
(試験の結果の要旨)				
<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. 胃癌におけるTNNI2の役割について2. TNNI2のバイオマーカーとしての応用法について3. TNNI2を測定する対象検体について <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>				