

題 目

TGFBI expression in cancer stromal cells is associated with poor prognosis and hematogenous recurrence in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌において癌間質細胞での*TGFBI*発現が予後不良および血行性転移再発に
与する)

Ann Surg Oncol. 2014 Dec 2. [Epub ahead of print]

Daigo Ozawa, Takehiko Yokobori, Makoto Sohda, Makoto Sakai, Keigo Hara, Hiroaki Honjo, Hiro
yuki Kato, Tatsuya Miyazaki, and Hiroyuki Kuwano.

論文の要旨及び判定理由

食道扁平上皮癌は悪性度が高く、癌死の重要な原因の一つである。術後再発により予後不良な
転帰をとりやすい食道癌において、より優れた再発予測および予後予測マーカーの発見は治療成績
の向上のために重要である。そこで既存のマイクロアレイデータにおいて食道癌で高発現するこ
とが確認されているTransforming growth factor- β induced protein (*TGFBI*)に着目している。*TGF*
*BI*は多くの細胞で*TGF- β* により誘導されることが確認されている細胞外分泌蛋白であり、近年肺
癌や神経膠芽腫、卵巣癌、腎明細胞癌等において癌の悪性度や抗癌剤感受性との関連が報告され
ている。本研究では*TGFBI*の食道扁平上皮癌における発現とその意義について検討した。

食道扁平上皮癌手術症例102例を対象としたreal time RT-PCRの検討では*TGFBI*発現は正常扁
平上皮と比較し食道癌部で高発現であった ($P=0.0014$)。また*TGF- β* と*TGFBI*発現には正の相関が
見られた ($P=0.0019$)。また*TGFBI*高発現群では低発現群と比較し術後血行性転移再発が有意に多
く予後不良であった ($P=0.031$)。さらに免疫染色の検討では*TGFBI*は主に癌間質に発現しており、
PCRで定量された*TGFBI* mRNA発現と免疫染色で確認された癌間質の*TGFBI*蛋白発現とに正の相
関を認め ($P=0.038$)、食道癌における*TGFBI*発現は主に癌間質細胞由来であることが示唆された。

細胞株を用いたin vitroの検討では、食道正常扁平上皮細胞株 (Het1A)および食道扁平上皮癌細
胞株 (TE1, TE8, TE15, KYSE70)には*TGFBI*発現が見られず、線維芽細胞株 (KMST-6)に*TGFBI*
発現が確認された。TE8とKMST-6を用いた共培養の実験では、KMST-6の*TGFBI*発現を抑制する
とTE8の増殖能の変化は見られないものの、遊走能 ($P=0.005$)、浸潤能 ($P=0.003$)の低下が認めら
れた。癌間質細胞由来の*TGFBI*が食道癌細胞の遊走および浸潤に関与することが示唆された。

今回の検討により食道扁平上皮癌における*TGFBI*発現の臨床病理学的意義が明らかとなり、食
道癌細胞の遊走能および浸潤能との関連とその結果としての血行性転移再発・予後不良が明らか
となった。本研究は今後、*TGFBI*が食道扁平上皮癌における悪性度評価や新たな治療標的となる
可能性を示唆するものであり、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(平成27年2月20日)

審査委員

- 主査 群馬大学教授 (医学系研究科)
病理診断学分野担任 小山 徹也 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
病態腫瘍薬理学分野担任 西山 正彦 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
顎口腔外科学分野担任 横尾 聡 印

参考論文

1. L-[3-18F]- α -Methyltyrosine Uptake by Lymph Node Metastasis Is a Predictor of Complete Response to CRT in Esophageal Cancer. (リンパ節転移のL-[3-18F]- α -Methyltyrosine取り込みが食道癌CRTのCRを予測する)
Anticancer Res. 2014 Dec;34(12):7473-7.
Sohda M, Miyazaki T, Honjyo H, Hara K, Ozawa D, Suzuki S, Tanaka N, Sano A, Sakai M, Yokobori T, Nakajima M, Fukuchi M, Kato H, Higuchi T, Tsushima Y, Kuwano H
2. Use of pre-treatment 18F-FAMT PET to predict patient survival in squamous cell carcinoma of the esophagus treated by curative surgery. (治療前18F-FAMT PETの使用による食道扁平上皮癌手術症例の予後予測)
Anticancer Res. 2014 Jul;34(7):3623-8.
Sohda M, Sakai M, Honjyo H, Hara K, Ozawa D, Suzuki S, Tanaka N, Yokobori T, Miyazaki T, Fukuchi M, Higuchi T, Tsushima Y, Kuwano H.
3. L-[3-18F]- α -methyltyrosine accumulation as a definitive chemoradiotherapy response predictor in patients with esophageal cancer. (L-[3-18F]- α -methyltyrosine集積が食道癌のCRT治療効果を予測する)
Anticancer Res. 2014 Feb;34(2):909-13.
Sohda M(1), Honjyo H, Hara K, Ozawa D, Suzuki S, Tanaka N, Sano A, Sakai M, Yokobori T, Inose T, Miyazaki T, Ojima H, Higuchi T, Tsushima Y, Kuwano H.
4. Management of Barrett's esophageal carcinoma. (バレット食道癌の管理)
Surg Today. 2013 Apr;43(4):353-60.
Miyazaki T, Inose T, Tanaka N, Yokobori T, Suzuki S, Ozawa D, Sohda M, Nakajima M, Fukuchi M, Kato H, Kuwano H.
5. Novel procedure of circular stapler-guided nasogastric tube insertion during esophageal reconstruction.
(食道再建時にサーキュラーステープラーをガイドにした経鼻胃管の新しい挿入方法)
J Am Coll Surg. 2011 Dec;213(6):e35-7.
Tanaka N, Miyazaki T, Ozawa D, Suzuki S, Yokobori T, Inose T, Sohda M, Asao T, Kato H, Kuwano H.

最終試験の結果の要旨

食道癌浸潤におけるTGFBIの関与についておよびタキサン系抗癌剤感受性のメカニズムについて試問し満足すべき解答を得た。

(平成27年2月20日)

試験委員

群馬大学教授 (医学系研究科) 病態総合外科学分野担任	桑野博行	印
群馬大学教授 (医学系研究科) 病理診断学分野担任	小山徹也	印

試験科目

主専攻分野	病態総合外科学	A
副専攻分野	病理診断学	A

平成27年2月20日

群馬大学大学院医学系研究科長殿

主査 群馬大学教授 (医学系研究科)
小山 徹也 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
西山 正彦 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
横尾 聡 印

学位論文審査委員会報告書

1 氏名 小澤大悟

1 主論文

TGFBI expression in cancer stromal cells is associated with poor prognosis and hematogenous recurrence in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌において癌間質細胞での*TGFBI*発現が予後不良と血行性転移再発に関与する)

1 参考論文

L-[3-18F]- α -Methyltyrosine Uptake by Lymph Node Metastasis Is a Predictor of Complete Response to CRT in Esophageal Cancer.

(リンパ節転移のL-[3-18F]- α -Methyltyrosine取り込みが食道癌CRTのCRを予測する)

外 4編

平成27年2月20日審査委員会を開き主題の論文につき審査の結果、合格と判定議決しましたので報告します

平成27年2月20日

群馬大学大学院医学系研究科長殿

委員（主専攻分野） 群馬大学教授
桑野博行 印

委員（副専攻分野） 群馬大学教授
小山徹也 印

博士課程最終試験成績報告書

氏名 小澤大悟

試験科目	主専攻分野	病態総合外科学	A
	副専攻分野	病理診断学	A

平成27年2月20日試験を行い上記のとおり判定しましたので報告します