（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

高橋 研吾　氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題　目

Clinical significance of β2-adrenergic receptor expression in patients with surgically resected gastric adenocarcinoma

（切除胃癌症例におけるβ2-Adrenergic receptor発現の臨床的重要性）

Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (in press)

Kengo Takahashi, Kyoichi Kaira, Akira Shimizu, Taisuke Sato, Norifumi Takahashi, Hiroomi Ogawa, Daisuke Yoshinari, Takehiko Yokobori, Takayuki Asao, Izumi Takeyoshi and Tetsunari Oyama

論文の要旨及び判定理由

近年、種々の癌腫にβ2-adrenergic receptor(β2AR)の高発現が認められ、腫瘍の進展や予後と関与している事が報告されている。しかし、胃癌における臨床病理学的検討を報告した論文は認められていない。著者らはここに着目し、胃癌術後検体を用い、β2ARの胃癌における発現と予後との相関を検討した。４種類の胃癌細胞株を用いて、Western blotを行い、胃癌細胞株におけるβ2ARの発現を確認した。また、2000年1月から2009年12月に手術を行った331症例を対象とし、β2ARの免疫染色（IHC）を行い、染色強度からScore1-4に分類し評価した(Score4,>50%を高発現とした)。続いてOverall survival (OS), Disease-free survival (DFS)とβ2ARの発現の関係を、Kaplan-Meier法を用いて解析した。この結果、4種全ての胃癌細胞株においてβ2ARが発現している事が確認された。また、IHCでは胃癌におけるβ2ARの高発現は、30.5%に認められていた。β2ARの高発現は、65歳以上の高齢者（40.2%），分化型（36.6%），T3/4（38.2%），Ly+（37.2%），V+（43.8%)の群において有意であった。予後解析を行うと、β2AR高発現群の5年OSは66%(vs 低発現群 78%)と有意に不良であった（p=0.012)。一方DFSでは、高発現群が予後不良な傾向を認めたものの、低発現群と比較し明らかな有意差は認めなかった(p=0.076)。多変量解析では、β2ARは独立した予後不良因子とはならなかった。さらに、分化型胃癌におけるサブグループ解析では、β2AR高発現群の5年OS 72%(vs 85%)・5年DFS 69%(vs 83%)と、ともに有意に予後不良であった(p=0.004,p=0.029)。

この結果は、胃癌におけるβ2AR発現の臨床病理学的特徴と胃癌の増殖・転移などを介した予後にβ2ARが関与している可能性とを示した新しい知見を与えるものであり、将来のβ2blockerの臨床応用にまで発展する可能性を秘めており、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

平成28年4月22日

審査委員

主査　　群馬大学教授（医学系研究科）
肝胆膵外科学分野担任　　調　憲　　印

副査　　群馬大学教授（医学系研究科）
総合医療学分野担任　　田村　遵一　　印

副査　　群馬大学教授（医学系研究科）
生体構造学分野担任　　松崎　利行　　印