

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

五十嵐 隆通 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Association of RAB5 overexpression in pancreatic cancer with cancer Progression and poor prognosis via E-cadherin suppression

(膵癌におけるE-カドヘリン抑制を介したRAB5過発現と癌進展および予後不良との関連)

Oncotarget (Published online first: January 17, 2017)

Takamichi Igarashi, Kenichiro Araki, Takehiko Yokobori, Bolag Altan,
Takahiro Yamanaka, Norihiro Ishii, Mariko Tsukagoshi, Akira Watanabe,
Norio Kubo, Tadashi Handa, Yasuo Hosouchi, Masahiko Nishiyama,
Tetsunari Oyama, Ken Shirabe, and Hiroyuki Kuwano

論文の要旨及び判定理由

RAB5はTGF β レセプターや上皮マーカーEカドヘリン等の細胞膜蛋白の細胞内取り込みに関与し、癌の悪性度に関連する上皮間葉移行(EMT)の誘導因子として報告されている。近年、複数の癌腫においてRAB5の過発現が報告されているが、膵癌における発現意義については不明である。著者らはこの点に着目し、膵癌切除例におけるRAB5発現の臨床的意義を検討した。膵癌切除111例を対象に、RAB5とEカドヘリンの発現を免疫組織化学染色法で評価した。腫瘍中心部と先進部における染色性の違いから、正常腺房細胞を内部コントロールとし、中心部および先進部でのRAB5の発現と臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。また、5種類のヒト膵癌細胞株を用いて、RAB5発現をWestern blottingで評価し、RAB5特異的siRNAを用いて、RAB5発現抑制が膵癌細胞株の形態、増殖能、浸潤能、遊走能およびEMT関連因子に与える影響を解析した。浸潤部が中心部よりRAB5高発現である症例(High群)は、浸潤部が低発現の症例(Low群)と比較して有意にリンパ管侵襲(p=0.012)、静脈侵襲(p=0.019)が進行し、Eカドヘリン発現が抑制されていた(p=0.010)。予後因子としてのRAB5発現の意義について検討すると、RAB5 High群は全生存期間が有意に短く(p=0.041)、単変量解析で唯一の予後不良因子であった(Relative risk 1.32, p=0.038)。ヒト膵癌細胞株5種類全てでRAB5高発現を認めた。RAB5抑制膵癌細胞では、コントロール群と比較して有意に増殖能、浸潤能、遊走能が低下し、形態が紡錘形から円形へと変化した。またEカドヘリン過発現と、間葉マーカーNカドヘリン発現抑制を認め、RAB5発現による膵癌の悪性化の機序としてEMT誘導が考えられた。RAB5発現は、膵癌の予後不良の有用な予測因子となり得る。RAB5を標的とする治療戦略は、EMT制御による膵癌新規治療法への応用が期待されると認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

平成29年2月7日

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	救急医学分野担任	大嶋 清宏	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	顎口腔科学分野担任	横尾 聡	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印

参考論文

1. **A Novel Clinical Factor, D-Dimer Platelet Multiplication, May Predict Postoperative Recurrence and Prognosis for Patients with Cholangiocarcinoma.**

(胆管癌患者においてD-dimerと血小板値の乗算は術後再発と予後予測の有用な指標となり得る)

Annals of Surgical Oncology 23: 886-891, 2016.

Watanabe A, Araki K, Hirai K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Hoshino K, Kuwano H, and Shirabe K

最終試験の結果の要旨

膵癌における上皮間葉移行関連因子についておよびEカドヘリンに関わる因子について

試問し満足すべき解答を得た。

平成29年2月7日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

臓器病態外科学分野担任代行

小山 徹也

印

群馬大学教授（医学系研究科）

臓器病態救急学分野担任

大嶋 清宏

印

試験科目

主専攻分野

臓器病態外科学

A

副専攻分野

臓器病態救急学

A