

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

木暮憲道 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Low Expression of FBX045 Is Associated with Gastric Cancer Progression and Poor Prognosis

（胃癌におけるFBX045低発現は進行と予後不良に関連する）

著者名

NORIMICHI KOGURE, TAKEHIKO YOKOBORI, KYOICHI OGATA, BOLAG ALTAN, ERITO MOCHIKI, TETSURO OHNO, YOSHITAKA TOYOMASU, MITSUHIRO YANAI, AKIHARU KIMURA, TORU YANOMA, MASAKI SUZUKI, TUYA BAI, TAKAYUKI ASAO AND HIROYUKI KUWANO

ANTICANCER RESEARCH, Volume 37:191-196, 2017.

論文の要旨及び判定理由

【背景】

FBX045は、上皮間葉転換(Epithelial-Mesenchymal Transition)誘導転写因子を分解し、EMTを抑制することが報告されている。胃癌におけるFBX045発現、臨床病理学的因子と予後との関連を検討した。

【材料および方法】

病態総合外科にて1995年から2000年までの間に根治手術を施行した胃癌104症例（男性67人、女性37人）を対象とした。免疫染色を用いて104例のFBX045発現を評価した。細胞質でのFBX045発現を発現強度に応じて、高発現群と低発現群に群分けし、臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。

【結果】

FBX045は、非癌組織よりも癌組織においてより高度に発現され、主に細胞質での発現を確認した。FBX045低発現58例、高発現46例と分類された。

低発現群は、低分化および印環細胞型（ $p = 0.009$ ）、ローレン分類のdiffuse type（ $p = 0.0013$ ）、腫瘍径（ $p = 0.008$ ）、腫瘍深達度（ $p = 0.0013$ ）、リンパ節転移（ $p = 0.0066$ ）、Clinical Stage（ $p < 0.0001$ ）と有意に関連があった。

低発現群は、全生存率および癌特異的生存率において、高発現群よりも有意に予後不良であった（それぞれ $p = 0.0002$ および $p = 0.0004$ ）。

多変量解析で、FBX045低発現は独立した予後不良因子となった（ハザード比= 1.94、95%信頼区間= 1.03-3.86、 $p = 0.039$ ）。

【考察】

FBX045低発現が癌の進行に関連し、胃癌患者の独立した予後因子であることが示唆された。

FBX045の標的として上皮間葉移行（EMT）誘導性転写因子が挙げられる。FBX045の低発現に起因するEMT誘導が、癌進行および予後不良の原因となる可能性がある。

【結論】

胃癌組織におけるFBX045低発現は予後不良予測因子であることが示唆された。

FBX045は、胃癌における分子標的治療の有望な候補となる可能性があると考えられ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

平成29年2月13日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

副査 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）
病理診断学分野担任 小山 徹也 印

参考論文

- 1. Restoration of gastrointestinal motility ameliorates nutritional deficiencies and body weight loss of patients who undergo laparoscopy-assisted proximal gastrectomy.**
(胃腸運動回復は腹腔鏡補助下噴門側胃切除後患者の栄養障害および体重減少を改善させる)
Surg Endosc. 2016 Jul 21.
Toyomasu Y, Ogata K, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, Kogure N, Yanai M, Ohno T, Mochiki E, Kuwano H.
- 2. Nuclear heat shock protein 110 expression is associated with poor prognosis and chemotherapy resistance in gastric cancer.**
(胃癌におけるheat shock protein 110核発現は予後不良因子と化学療法抵抗性に関連する)
Oncotarget. 2016 Apr 5;7(14):18415-23. doi: 10.18632/oncotarget.7821.
Kimura A, Ogata K, Altan B, Yokobori T, Ide M, Mochiki E, Toyomasu Y, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bai T, Oyama T, Kuwano H.
- 3. Outcome of laparoscopic gastrectomy with D1 plus lymph node dissection in gastric cancer patients postoperatively diagnosed with locally advanced disease or lymph node metastasis.**
(術後診断での局所進行またはリンパ節転移を伴う胃癌のD1+廓清腹腔鏡下胃切除の術後成績)
Surg Endosc. 2016 May;30(5):2090-6. doi: 10.1007/s00464-015-4462-9.
Kimura A, Ogata K, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Toyomasu Y, Ohno T, Mochiki E, Kuwano H.

4. **Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs.**

(Nesfatin-1は意識下に犬において胃収縮を抑制し、消化管間欠伝播性収縮を阻害する)

Dig Dis Sci. 2015 Jun;60(6):1595-602. doi: 10.1007/s10620-014-3505-8.

Watanabe A, Mochiki E, Kimura A, Kogure N, Yanai M, Ogawa A, Toyomasu Y, Ogata K, Ohno T, Suzuki H, Kuwano H.

5. **A multicenter long-term study of imatinib treatment for Japanese patients with unresectable or recurrent gastrointestinal stromal tumors.**

(切除不能・再発gastrointestinal stromal tumorを有する日本人患者におけるイマチニブ治療の多施設、長期試験)

J Surg Oncol. 2014 Dec;110(8):942-6. doi: 10.1002/jso.23773.

Ogata K, Mochiki E, Ojima H, Haga N, Fukuchi M, Aihara R, Ando H, Uchida N, Toyomasu Y, Suzuki M, Kimura A, Kogure N, Yokobori T, Ohno T, Kuwano H.