

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

下田 雄輝 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

High expression of FOXC2 is associated with aggressive phenotypes and poor prognosis in clinical hepatocellular carcinoma

（肝細胞癌におけるFOXC2の高発現は悪性度および予後不良と関連する）

BMC Cancer, 18:597, 2018年5月25日に発表

Yuki Shimoda, Yasunari Ubukata, Tadashi Handa, Takehiko Yokobori, Takayoshi Watanabe, Dolgormaa Gantumur, Kei Hagiwara, Takahiro Yamanaka, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Kenichiro Araki, Norifumi Harimoto, Ayaka Katayama, Toshiaki Hikino, Takaaki Sano, Kyoichi Ogata, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe, and Tetsunari Oyama

論文の要旨及び判定理由

肝細胞癌（Hepatocellular carcinoma；HCC）は腫瘍死の主な原因の1つであり、その診断や予後に関連する因子の特定が必要とされている。悪性腫瘍の予後には腫瘍の浸潤・転移が大きく関わっており、それらには上皮間葉転換（Epithelial to mesenchymal transition；EMT）が関与していることが明らかになってきている。EMTのプロセスでは、TGF- $\beta$ シグナルを介してE-cadherinおよび $\beta$ -cateninなどの上皮系マーカーの減少、およびN-cadherin、Vimentin、Snailなどの間葉系マーカーの発現の増加が見られ、その中に1つにForkhead box protein C2（FOXC2）がある。FOXC2は様々な器官の発達、老化、増殖、代謝、悪性形質転換などに関与している。FOXC2の過剰発現は、腫瘍細胞の増殖、浸潤、EMTを促進することが分かっている。また、先の研究において、FOXC2の過剰発現が様々な癌における浸潤および転移の増加と予後不良に関連することが示された。これまでに臨床HCC検体におけるFOXC2発現の意義を解析したものはほとんどなく、HCCにおけるFOXC2およびEMT関連マーカーの臨床病理学的意義を検証し、そこからHCCの診断や予後に関連する因子の特定を行った。1996-2014年にかけて、群馬大学医学部附属病院で手術が行われた肝細胞癌の84症例を対象としTissue Microarrayを作製した。それを用いてFOXC2、EMT関連マーカー（E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、ZEB1）、細胞増殖マーカーKi67を免疫染色し、それらの発現と臨床病理学的因子、予後との関連を評価した。その結果、84症例中26症例でFOXC2高発現が見られた。FOXC2高発現は背景の肝硬変（ $P=0.0296$ ）、腫瘍の低分化（ $P=0.0302$ ）、血性AFP濃度（ $P < 0.001$ ）、細胞増殖能（ $P=0.0348$ ）と有意に相関していた。EMT関連マーカーでは、E-cadherin発現減弱およびN-cadherin発現増強を示すカドヘリンスイッチ（ $P=0.0414$ ）とVimentin（ $P=0.0273$ ）にて相関が見られた。また、予後解析では、無病生存率および全生存率についてKaplan-Meier法を用いて検討し、FOXC2高発現の症例は無病生存率（ $P=0.0022$ ）および全生存率（ $P=0.031$ ）いずれも有意に予後不良であった。さらに、多変量解析を用いた予後解析でも、FOXC2高発現は独立した予後因子であった（ $P=0.033$ ）。以上より、HCCにおけるFOXC2高発現は、予後不良、血清AFPレベル、細胞増殖能、カドヘリンスイッチに関連していた。HCCにおけるFOXC2高発現は、悪性度および予後不良を示す強力なマーカーである可能性が認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。（審査年月日 平成30年7月23日）

（様式6, 2頁目）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
腫瘍病態薬理学分野担任 西山 正彦 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
分子細胞生物学分野担任 石崎 泰樹 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任 近松 一朗 印

最終試験の結果の要旨

肝細胞癌の組織亜型についておよび肝細胞癌の臨床学的予後因子について

試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日）

試験委員

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

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

試験科目

主専攻分野 病理診断学

副専攻分野 肝胆膵外科学