

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

鈴木 雅貴 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 stromal TGFBI expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer

（胃癌における間質TGFBIの高発現は癌進行と予後不良の新規マーカーである）

Masaki Suzuki, Takehiko Yokobori, Navchaa Gombodorj, Masakazu Yashiro, Andrei Turtoi, Tadashi

Handa, Kyoichi Ogata, Tetsunari Oyama, Ken Shirabe, Hiroyuki Kuwano

Journal of Surgical Oncology 2018 Nov; 118(6): 966-974

論文の要旨及び判定理由

近年胃癌患者の予後は改善傾向にあるものの、進行胃癌における予後は依然として不良であり、新たな治療標的の発見検索は重要である。TGFBIはTGF- β シグナルの活性化により発現誘導される細胞外マトリックス蛋白であり、細胞の表面のインテグリンに結合して細胞内シグナルに影響を与えると報告されている。これまでにいくつかの癌種においてTGFBIの機能や発現意義が報告されてきているが、胃癌における検討は十分ではない。本研究では胃癌におけるTGFBI発現と臨床病理学的意義の関係だけでなく、TGFBIが胃癌細胞株の遊走能、浸潤能に与える影響についても検討している。

臨床検体を用いた検討として1999年から2006年の期間に切除手術を施行された胃癌症例208例を対象とした。その切除検体を用いて組織マイクロアレイを作成し免疫染色を用いて胃癌組織におけるTGFBI発現を評価した。TGFBIは主に胃癌間質で認められ、間質TGFBIの高発現は癌進行に関連し、間質発現側で予後不良の傾向があった。細胞株を用いた検討では、TGFBIの発現は胃癌細胞株には認めず、胃組織由来の線維芽細胞株に認めた。線維芽細胞株のTGFBIを抑制することによって、共培養した胃癌細胞株の浸潤能、遊走能が抑制された。以上より、胃癌間質のTGFBIの発現は胃癌進行のマーカーとなり、TGFBIが胃癌治療における新たな治療ターゲットとなる可能性を示した。

本研究は今後の胃癌の治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

平成30年11月9日

審査委員

主査 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）
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）
放射線診断核医学分野担任 対馬 義人 印

参考論文

1. Long-Term Imatinib Treatment for Patients with Unresectable or Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumors.
(切除不能再発GISTの長期的イマチニブ治療)
Digestion. 2018; 97(1):20-25
Ogata K, Kimura A, Nakazawa N, Suzuki M, Yanoma T, Ubukata Y, Iwamatsu K, Kogure N, Yanai M, Kuwano H.
2. Nuclear heat shock protein 110 expression is associated with poor prognosis and hyperthermochemotherapy resistance in gastric cancer patients with peritoneal metastasis.
(腹膜播種を持つ胃癌患者においてヒートショックプロテイン110の発現は予後不良と温熱化学療法抵抗性に関連する)
World J Gastroenterol. 2017 Nov 14;23(42):7541-7550.
Kimura A, Ogata K, Altan B, Yokobori T, Mochiki E, Yanai M, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bai T, Kuwano H.
3. Heat shock-induced HIKESHI protects cell viability via nuclear translocation of heat shock protein 70.
(HIKESHIはヒートショックプロテイン70の核輸送を介して細胞生存能を保護する)
Yanoma T, Ogata K, Yokobori T, Ide M, Mochiki E, Toyomasu Y, Yanai M, Kogure N, Kimura A, Suzuki M, Nakazawa N, Bai T, Oyama T, Asao T, Shirabe K, Kuwano H.
Oncol Rep. 2017 Sep;38(3):1500-1506.
4. High STMN1 level is associated with chemo-resistance and poor prognosis in gastric cancer patients.
(胃癌患者においてSTMN1の高発現は化学療法抵抗性と予後不良に関連する)
Br J Cancer. 2017 Apr 25;116(9):1177-1185.
Bai T, Yokobori T, Altan B, Ide M, Mochiki E, Yanai M, Kimura A, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bao P, Kaira K, Asao T, Katayama A, Handa T, Gombodorj N, Nishiyama M, Oyama T, Ogata K, Kuwano H.
5. Double Endoscopic Intraluminal Operation (DEILO) for Early Gastric Cancer: Outcome of Novel Procedure for Endoscopic Sub mucosal Dissection.
(胃癌に対する新たな粘膜下層剥離術であるDEILOの結果)
Anticancer Res. 2017 Jan;37(1):343-347.
Ogata K, Yokobori T, Yanai M, Kuriyama K, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, Kogure N, Toyomasu Y, Ohno T, Mochiki E, Kuwano H.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

癌にCAFが与える影響について、およびTGFBI機能の腫瘍特異性について試問し満足すべき解答を得た。

平成30年11月9日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

消化管外科学分野担任 調 憲 印

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

試験科目

主専攻分野	消化管外科学	A
副専攻分野	病態腫瘍薬理学	A