

乙 第 号

伊藤 眞廣 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	伊藤 眞廣
論文審査担当者	委員長	教 授	浅田 秀夫
	委 員	教 授	伊藤 利洋
	委 員	教 授	庄 雅之
	(指導教員)		

主論文

Overexpression of E3 ubiquitin ligase tripartite motif 32 correlates with a poor prognosis in patients with gastric cancer

ヒト胃癌患者における tripartite motif 32 の過剰発現は予後不良に関連する

Masahiro Ito, Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki,

Tetsuya Tanaka, Tomohiro Kunishige, Hiroshi Nakade,

Mitsuhiro Nakatani, Yoshiyuki Nakajima

Oncology Letters

Published online:2017年3月7日

論文審査の要旨

ユビキチン-プロテアソーム系は、特定のタンパク質を認識し、その発現を制御する経路であり、細胞周期やシグナル伝達、転写調節など様々な生命現象の制御に関連していることが報告されており、様々な癌においてユビキチン系の異常が指摘されている。近年、ユビキチン系の一つである Tripartite motif(TRIM) 32 の過剰発現が様々な腫瘍で報告されており、注目されてきている。

本研究では、胃癌における TRIM32 の発現が、術後の再発や予後に強く関与することを明らかにしている。すなわち、胃癌手術患者の組織標本を、抗ヒト TRIM32 抗体を用いて免疫組織染色を行い、TRIM32 が高発現を示す患者群において全生存率、疾患特異的生存率が低く、予後不良であることを示している。また、TRIM32 の発現と術後の再発との関連についても検討し、TRIM32 の高発現が術後血行性再発のリスク因子であり、加えて独立予後不良因子の一つであることを明らかにした。次いで、TRIM32 をノックダウンしたヒト胃癌細胞株を用いて、*in vitro* 実験系において、TRIM32 の阻害により胃癌細胞のアポトーシスを誘導し、増殖を抑制することを示した。

本研究は、現在注目されている TRIM32 が、胃癌においても重要な因子であることを示している。本研究の成果は、TRIM32 が胃癌に対する新たな予後予測のバイオマーカーとなる可能性を示し、また TRIM32 をターゲットとした新規胃癌治療の可能性についても期待されるものであった。今後の更なる TRIM32 に対する検討が、胃癌のみならず、その他の癌腫においても増殖メカニズムを解明する上で大いに期待される。

公聴会における質疑応答も的確であり、参考論文と併せて、医学博士の学位に十分値する研究であると評価する。

参 考 論 文

1. A decreased in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy.
Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Masahiro Ito, Tomohiro Kunishige, Hiroshi Nakade, Mutsuko Kitano, Mitsuhiro Nakatani, Hiromichi Kanehiro.
Surg Today. Published online: March 1, 2017
2. The anatomical location of the pancreas is associated with the incidence of pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy.
Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Masahiro Ito, Tomohiro Kunishige, Hiroshi Nakade, Mitsuhiro Nakatani, Mutsuko Kitano, Yoshiyuki Nakajima.
Surg Endosc.30:5481-5489.2016
3. Impact of being underweight on the long-term outcomes of patients with gastric cancer.
Kazuhiro Migita, Tomoyoshi Takayama, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Tetsuya Tanaka, Masahiro Ito, Tomohiro Kunishige, Hiroshi Nakade, Yoshiyuki Nakajima.
Gastric Cancer.19:735-743.2016
4. Cronkhite-Canada syndrome associated with esophageal and gastric cancers: report of a case.
Masahiro Ito, Sohei Matsumoto, Tomoyoshi Takayama, Kohei Wakatsuki, Tetsuya Tanaka, Kazuhiro Migita, Yoshiyuki Nakajima.
Surg Today.45:777-782.2015
5. Preoperative cardiac risk assessment and surgical outcomes of patients with gastric cancer.

Sohei Matsumoto, Tomoyoshi Takayama, Kohei Wakatsuki,
Tetsuya Tanaka, Kazuhiro Migita, Masahiro Ito, Hiroshi Nakade,
Tomohiro Kunishige, Yoshiyuki Nakajima.
Ann Surg Oncol.23:S222-S229.2016

6. 当院での4型胃癌に対する治療

伊藤 眞廣, 高山 智燮, 松本 壮平, 若月 幸平, 田仲 徹行,
右田 和寛, 國重 智裕, 中出 裕士, 中島 祥介
癌と化学療法 41:2242-2244.2014

7. Impact of bacterial culture positivity of the drainage fluid during the early postoperative period on the development of intra-abdominal abscesses after gastrectomy.

Kazuhiro Migita, Tomoyoshi Takayama, Sohei Matsumoto,
Kohei Wakatsuki, Tetsuya Tanaka, Masahiro Ito, Yoshiyuki Nakajima.
Surg Today.44:2138-2145.2014

8. Novel laparoscopic procedure for treating proximal early gastric cancer: laparoscopy assisted pylorus-preserving nearly total gastrectomy.

Tomoyoshi Takayama, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki,
Tetsuya Tanaka, Kazuhiro Migita, Masahiro Ito, Yoshiyuki Nakajima.
Surg today.44:2332-2338.2014

9. Prognostic impact of RING box protein-1 (RBX1) expression in the gastric cancer.

Kazuhiro Migita, Tomoyoshi Takayama, Sohei Matsumoto,
Kohei Wakatsuki, Tetsuya Tanaka, Masahiro Ito, Satoshi Nishiwada,
Yoshiyuki Nakajima.
Gastric Cancer.17:601-609.2014

10. Significant involvement of herpesvirus entry mediator in human esophageal squamous cell carcinoma.

Kazuhiro Migita, Masayuki Sho, Keiji Shimada, Satoshi Yasuda,
Ichiro Yamato, Tomoyoshi Takayama, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki,
Kiyohiko Hotta, Tetsuya Tanaka, Masahiro Ito, Noboru Konishi,
Yoshiyuki Nakajima.
Cancer.120:808-817.2014

11. Predicting early cancer-related deaths after curative esophagectomy for
esophageal cancer.

Sohei Matsumoto, Tomoyoshi Takayama, Kohei Wakatsuki, Koji Enomoto,
Tetsuya Tanaka, Kazuhiro Migita, Masahiro Ito, Yoshiyuki Nakajima.
Am Surg.79:528-533.2013

12. Clinical impact of tumor-infiltrating CD45RO+ memory T cells on human gastric
cancer.

Kohei Wakatsuki, Masayuki Sho, Ichiro Yamato, Tomoyoshi Takayama,
Sohei Matsumoto, Tetsuya Tanaka, Kazuhiro Migita, Kiyohiko Hotta,
Yoshiyuki Nakajima.
Oncol Rep.29:1756-1762.2013

13. 脾原発炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の1切除例

伊藤 眞廣, 庄 雅之, 山田 高嗣, 鎌田 喜代志, 榎本 泰典,
野々村 昭孝, 中島 祥介
日本消化器外科学会雑誌 45:664-671.2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに胃癌に対する集学的治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 6 月 13 日

学位審査委員長

皮膚病態医学

教 授 浅田秀夫

学位審査委員

免疫学

教 授 伊藤利洋

学位審査委員（指導教員）

消化器機能制御医学

教 授 庄 雅之