

乙 第 号

中出 裕士 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

	委員長	教授	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	病院教授	神野 正敏
	委員(指導教員)	教授	庄 雅之

主論文

Overexpression of Cullin4A correlates with a poor prognosis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma.

食道扁平上皮癌における予後因子および腫瘍進展メカニズムと Cullin4A 高発現との関連性について

Hiroshi Nakade, Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Kunishige

Tomohiro, Shintaro Miyao, Masayuki Sho

International Journal of Clinical Oncology, 2020 Mar;25(3):446-455.

論文審査の要旨

食道癌は近年増加傾向にあるが、特に局所進行・転移性など進展期における治療成績は決して満足のゆくものではなく、さらに有効な集学的治療開発が望まれるところである。本研究は、ユビキチンプロテアソーム系の Cullin4A に着目し、食道癌の増殖・進展や予後に与える影響について、臨床組織検体および *in vitro* 系を用いた実験を通じて臨床的意義を検討している。申請者は、術前未治療食道扁平上皮癌症例 120 例の切除標本を抗 CUL4A 特異抗体で免疫染色を行い、CUL4A 陽性率を cut-off 値 44% で CUL4A-high 群 (n = 66) と CUL4A-low 群 (n = 54) に分類の上、臨床病理学的因子との関連を検討したところ、CUL4A 高発現群は、壁深達度ならびに静脈侵襲陽性例で有意な関連を認めた。また全生存率と疾患特異的生存率は、CUL4A-high 群が CUL4A-low 群に比して有意に予後不良であり、多変量解析では CUL4A-high は独立予後不良因子であった。さらに CUL4A-high 群の特徴として、術後再発率が有意に高く、特に胸膜播種が CUL4A-high 群で有意に高い特徴を見出した。

in vitro における解析では、ヒト食道癌細胞株 TE-1, TE-8 の CUL4A 発現を siRNA を用いたノックダウンにて CUL4A が増殖能に与える影響を検討したところ、CUL4A をノックダウンした細胞株はコントロール群と比較して、72 時間後の細胞増殖が有意に減少していた。さらに CUL4A 発現をノックダウンした細胞株は、細胞周期において G1 期停止を誘導し、p21 タンパクレベルが増加していた。

以上の結果により、CUL4A が食道扁平上皮癌進展に関連し、食道扁平上皮癌に対する新たな治療標的となりうる可能性を見出した。公聴会においても、腫瘍における CUL4A の分子学的メカニズム、バイオマーカーとしての可能性、ならびに今後の治療開発の可能性や展望に関する質問等に対し、いずれも明快かつ適切に答えており、学位授与に十分値する研究成果と考えられる。

参 考 論 文

1. Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy.
Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.
Surg Today. 2019 Dec;49(12):1022-1028.
2. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-term Outcomes in Stage I Gastric Cancer
Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.
Journal of Surgical Research. 242, 323-331 Oct 2019
3. Risk Factors and Risk Scores for Predicting Early Recurrence After Curative Gastrectomy in Patients with Stage III Gastric Cancer.
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.
Journal of Gastrointestinal Surgery. 2019 Jul 19 Epub ahead of print
4. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up.
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, Sho M.
Langenbecks Archives of Surgery. 2019 May;404(3):335-341.
5. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer.
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.

Surg Today. 2019 Apr;49(4):334-342.

6. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer

Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.

Surg Today. 49 (4), 334-342 Apr 2019

7. The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Sho M.

Nutrition and Cancer. Nov-Dec 2018 70;(8):1237-1245

8. A Neuroendocrine Carcinoma With a Well-Differentiated Adenocarcinoma Component Arising in Barrett's Esophagus: A Case Report and Literature Review

Doi S, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Hatakeyama K, Ohbayashi C, Sho M.

Surgical Case Reports. 2018 Aug 4;(1):103

9. Predictive Factors for Delayed Gastric Emptying after Distal Gastrectomy with Roux-en-Y Reconstruction

Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Nakatani M, Kitano M, Sho M.

The American Surgeon. Jun 2018;84(6): 1086-1090.

10. The Prognostic Significance of Inflammation-Based Markers in Patients With Recurrent Gastric Cancer
Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Kitano M, Nakatani M, Sho M.
Surg Today. Mar 2018;48(3): 282-291

11. Prognostic Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma
Nakatani M, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Sho M.
Nutrition and Cancer. 2018 Apr 70;(3):467-473

12. Usefulness of computed tomography density of a tumor in predicting the response of advanced esophageal cancer to preoperative chemotherapy.
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Nakatani M, Kitano M, Takano M, Obayashi C, Sho M.
Surgery. 2017 Oct;162(4):823-835.

13. Preoperative Plasma Fibrinogen is Associated with Lymph Node Metastasis and Predicts Prognosis in Resectable Esophageal Cancer.
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Nakatani M, Kitano M, Sho M.
World Journal of Surgery. 2017 Aug;41(8):2068-2077.

14. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term

outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy

Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Kitano M, Nakatani M, Kanehiro H.

Surg Today 47 (8), 1018-1026 Aug 2017

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

Ito M, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Tanaka T, Kunishige T, Nakade H, Nakatani M, Nakajima Y.

Oncology Letter. 2017 May;13(5):3131-3138.

16. The anatomical location of the pancreas is associated with the incidence of pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy

Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Nakatani M, Kitano M, Nakajima Y.

Surgical Endoscopy. 30 (12), 5481-5489 Dec 2016

17. Impact of being underweight on the long-term outcomes of patients with gastric cancer

Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Tanaka T, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Nakajima Y.

Gastric Cancer. 2016 July 19;(3):735-43

18. 腹腔鏡補助下胃全摘後逆行性に空腸が Y 脚へ重積した 1 例

中出 裕士, 松本 壮平, 若月 幸平, 右田 和寛, 伊藤 眞廣, 中島 祥介
日本臨床外科学会雑誌 77 卷 3 号 Page564-568(2016.03)

19. Preoperative Cardiac Risk Assessment and Surgical Outcomes of Patients with Gastric Cancer

Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Nakajima Y.

Annals of Surgical Oncology. 23 Suppl 2, S222-9 Feb 2016

20. 手術と術後化学療法により 5 年無再発生存を得られた腹膜播種を伴った高齢者胃癌の 1 例

中出 裕士, 松本 壮平, 若月 幸平, 田仲 徹行, 右田 和寛, 伊藤 眞廣, 國重 智裕, 北野 睦子, 中谷 充宏, 中島 祥介

癌と化学療法 42 卷 12 号 Page2055-2057(2015.11)

21. 肝細胞癌血行性胃転移の 1 例

中出裕士, 松本壮平, 若月幸平, 田仲 徹行, 右田 和寛, 中島 祥介

日本臨床外科学会雑誌 76 卷 5 号 Page1137-1141(2015.05)

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

総合臨床病態学

病院教授 神野 正敏

学位審査委員(指導教員)

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之