HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	大腸癌における新規予後予測マーカーとしての簇出とhCGβ発現の意義に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	小丹枝, 裕二
Description	配架番号：2433
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13377号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72401
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuji_Konishi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　小丹枝　裕二

	主査	教授	平野　聡
審査担当者	副査	准教授	北村　秀光
	副査	教授	近藤　亨
	副査	教授	秋田　弘俊

学 位 論 文 題 名

大腸癌における新規予後予測マーカーとしての簇出とhCGβ発現の意義に関する研究
(Studies on significance of tumor budding and human chorionic gonadotropin-β as a novel prognostic marker in colorectal carcinoma)

本研究において申請者は、大腸癌における簇出とhCGβ発現の意義について検討を行った。簇出とhCGβは大腸癌の進展に寄与していること、簇出とhCGβの共発現は大腸癌の予後予測マーカーとして、また、治療標的として有用である可能性を明らかにしたことを発表した。

審査にあたり副査の北村准教授より、先行研究でhCGβがTGFβ経路を介してEMTを誘導する機序について、簇出とhCGβの共発現が遠隔転移ではなくリンパ節転移と相関していた意義、hCGβの血中での発現と局所の発現との関係や予後との関係などについての質問があった。申請者は、HCGβとTGFβに相同性がありTGFβ受容体に直接結合していること、症例数を増加することで遠隔転移とも関連する可能性があること、先行研究では局所と血中での発現に関連性は認めず、血清hCGβと予後に関係を認めなかったが、その理由は腫瘍のHeterogeneityと考えられると回答した。次に、副査の近藤教授から、hCGβとTGFβの関わりにおけるhCGβの重要性について、hCGβとTGFβのTGFβレセプターに対する阻害作用が強さについて、先行研究でTGFβの阻害によりhCGβの効果がキャンセルされた機序などについて質問があった。申請者は、報告は無いが抗体治療などの場合hCGβを標的にしたほうが副作用は少ないと考えられること、両者の阻害作用は比較されていないこと、hCGβがTGFβ受容体に拮抗的に働くためhCGβの効果がキャンセルされたと考えられることを回答した。次に、副査の秋田教授から、hCGβはTGFβ受容体のリガンドであるか、Twist発現は癌と間質細胞どちらのを評価しているのか、また、Twistが減弱している理由、および簇出とhCGβについてどのような臨床試験を組むべきかなどの質問があった。申請者は、hCGβはTGFβ受容体に直接結合し経路が活性化するのでリガンドであること、癌細胞のTwist発現を評価しており、癌における減弱の理由は明らかでないが、間質のTwistが癌細胞のEMTと簇出形成を誘導すると考えていること、臨床試験ではhCGβとサイトケラチン染色を行い、リンパ節転移の有無と予後を比較する他、共発現例で強力な化学療法と通常の治療とで予後の比較を行うなどと回答した。最後に主査の平野教授か

ら、hCGβ発現の判定方法、hCGβ陰性例における簇出の解釈、EMTにおける間質Twist発現の意義、などについて質問があった。申請者は、hCGβ発現の判定を既報から引用したこと、hCGβ陰性例における簇出については未検討であること、SnailやTwistの間質発現が予後不良であり、EMTに関連しているなどと回答した。

いずれの質問に対しても、申請者は自らの実験結果や既報論文を引用し回答した。本研究の結果から、本研究で検証した簇出とhCGβ発現は予後予測マーカーや治療標的の候補として研究する価値があると考えられた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。