



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胃癌患者における上皮間葉転換と周術期動態に注目した循環腫瘍細胞の臨床的意義に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	石黒, 友唯
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14314号
Issue Date	2020-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80208
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yui_Ishiguro_review.pdf, 審査の要旨



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 石黒 友唯

主査 教授 平野 聡
審査担当者 副査 教授 山下 啓子
副査 教授 篠原 信雄
副査 教授 玉腰 暁子

学 位 論 文 題 名

胃癌患者における上皮間葉転換と周術期動態に注目した
循環腫瘍細胞の臨床的意義に関する研究

(Study on clinical significance of circulating tumor cells focusing on epithelial mesenchymal transition and perioperative kinetics in patients with gastric cancer)

申請者は胃癌患者の周術期において既存の上皮系マーカーに加えて間葉系マーカーである N-cadherin も併用することで CTC を同定し臨床的意義を検討した。まず、CK+/N-cadherin-CTC は認めず、CK-/N-cadherin+CTC は 35.2% (19/54) に認め、CK+/N-cadherin+CTC は 3.7% (2/54)であることを示した。次に、病理組織学的因子と CTC の有無との関連を示し、早期癌に比べ進行癌の方が有意に CTC の検出率が高いことや、術前に CTC を認めた患者は無再発生存率が低いことを示した。さらに、周術期の CTC 数の増減に注目し、三つのリスク群に層別化することでリスクが高くなるにつれて進行癌の割合が多くなり、無再発生存率も有意に低下することを示した。

審査にあたり副査の山下教授より組織でも N-cadherin は発現しているのかとの質問があり、本研究では組織の染色は行っていないが既報によると胃癌組織の N-cadherin の発現は 20%以上あると回答した。また、いずれのリスク群においても術後補助化学療法の導入率は 60%ほどだが、高リスク群の再発が 80%であることに對し今後の対応について質問があり、術後補助化学療法は S-1 単独療法が主流であるが、再発の高リスク症例には強力な化学療法を検討する必要があると回答した。次に、副査の玉腰教授より従来の Stage 分類や腫瘍マーカーに対して CTC の優位性はあるのかとの質問があり、本研究では多変量分析を行っていないので現時点では不明であると回答した。次に、進行癌ではリスク分類や術前 CTC の有無によって差が出たことを示しているが Stage の低い患者でも有用なのかと質問があり、本研究においては早期癌患者において再発症例がないため Stage の低い患者に対する意義は示せていないと回答した。さらに、再発に注目した研究としては観察期間の最短 7.3 ヶ月は短く、長期の観察例での検討が必要との指摘があった。次に、副査の篠原教授より CTC は単独で存在するのか、あるいは集塊なのかとの質問があり、進行癌では癌細胞の集塊が血中に入り、そのまま血中を移動して増殖する例もあるが、本研究では集塊となっている CTC は観察できなかったと回答した。それに対し、Cytospin®を使用しているので単離した CTC のみを測定している可能性があるとの指摘があった。また、CellSearch®システムはコスト

が高いが低コストに CTC を測定できる実験系は検討したのかとの質問があり、MACS の過程は手動で行ったが自動化装置もあるのでその部分は簡略化が可能と回答した。続いて、リスク分類と臨床組織学的因子の関連において深達度以外は有意な差が出なかったと結論づけているが n 数を増やせば有意な差が出る可能性があるとの指摘があった。さらに、術前に CTC を認める症例は全身に癌細胞が回っている可能性があり、術前薬物療法を検討することも可能ではないかという問いに対し、胃癌領域において術前化学療法は現時点で臨床研究の段階であり、将来的には術前 CTC が検出される症例には術前治療の可能性があると回答した。最後に主査 平野教授より、CellSearch[®]システムとの原理の違いに対し質問があり、間葉系の N-cadherin も併用していること、自動化ではないことは異なるが測定の原理は同じと回答した。N-cadherin を示す細胞は臨床データを反映しているので意味のある細胞であることは示しているが、この CTC が癌細胞という証明あるかとの質問があり、FISH 法にて間葉系を強く示す細胞でもわずかながら上皮系の性質があることを証明できた報告もあり、FISH 法によって癌細胞の証明ができるかもしれないと回答した。次に、CTC は血中の細胞であり血行性転移を反映するが、リンパ節転移や腹膜播種には関与するかの質問があり、転移経路としてリンパ節転移や腹膜播種は論理的には直接反映する可能性は低いと回答した。これに対し、上皮間葉転換をする際に血管だけでなく近傍にあるリンパ管にも癌細胞が侵入する可能性や、腹膜播種は全て腹膜インプラントされたものだけでなく血行性に癌細胞が運ばれている可能性もあるのではとの指摘があった。

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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。