HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胃癌におけるKaryopherinα2およびkaryopherinβ1発現と予後に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	大原, 克仁
Description	配架番号：1705
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7178号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90026
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OHHARA_Yoshihito_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　大原　克仁

主査　教授　武冨　紹信
審査担当者　副査　教授　本間　明宏
副査　教授　田中　伸哉

学 位 論 文 題 名

胃癌における Karyopherin α 2 および karyopherin β 1 発現と予後に関する研究
（Studies on expression of karyopherin alfa 2 and karyopherin beta 1 as the prognostic factors in gastric cancer patients）

申請者より、胃癌における Karyopherin α 2（以下、KPNA2）、karyopherin β 1（以下、KPNB1）発現の研究の背景、方法と結果についての説明、生存解析にて KPNA2 と KPNB1 高発現例で予後不良であること、KPNA2 と KPNB1 ともに高発現が独立した予後因子であることが報告された。

審査にあたり、まず副査の田中伸哉教授から胃癌組織の KPNA2、KPNB1 の免疫染色では 10%以下の症例が多かったのか、評価方法として 4 視野で評価されているが、4 視野はどのように選定されていたかについて質問があり、申請者は、10%以上の高発現の症例は KPNA2 で約 25%、KPNB1 で約 40%であり、多くの症例では 10%以下であっとこと、腫瘍浸潤部において 1 視野に 500 個以上の細胞がある 4 視野を選定したと回答した。KPNA2、KPNB1 の高発現のメカニズムについて質問があり、申請者は正常組織では KPNA2、KPNB1 の発現がほぼ認められなかったことから、癌組織では核内輸送が活発に行っていることが関与している可能性があると回答した。この回答に対し、タンパク質のユビキチン化あるいはプロモーター領域のメチル化などが関与しているのではないかとのコメントがあった。田中教授から p53 との関連、RAS-GAP（Ras-GTPase-activating protein）との関連、胃癌の分子学的サブタイプとの関連、HER2 との関連について質問があり、申請者は KPNA2、KPNB1 と p53 との関連は検討したが、今回の検討では相関関係は示せなかったこと、RAS-GAP、分子学的サブタイプとの関連は検討していないこと、HER2 についての

免疫染色の施行ならびにKPNA2、KPNB1との相関の評価は行っていないと回答した。田中教授からKPNB1とRAS-GAPの関連が2022年に報告され、HER2の下流がRAS-GAP経路なのでHER2との関連を検討することも興味深いとのコメントがあった。

次に副査の本間明宏教授から、背景の胃癌と予後についての説明において本研究ではステージⅠの比較的予後のよい症例群も含まれていること、進行再発胃癌の予後は1年程度見込めており、他の進行固形癌と比較しても極めて予後は悪いとは言えない、との指摘があった。その後、胃癌組織におけるKPNA2、KPNB1の発現について、セントラル領域（腫瘍表層部）とマージナル領域（腫瘍浸潤部）での比較検討の有無、術後治療、特に術後の化学療法有無が生存に寄与することが想定されているため、術後治療の有無で予後の解析を行ったか、質問があった。申請者は、セントラル領域とマージナル領域でのKPNA2、KPNB1発現については検討していたが、セントラル領域では、KPNA2、KPNB1の発現割合が低かったため、今回の解析の対象とはせず、マージナル領域での発現を対象に予後因子の解析を行ったこと、術後治療については、症例が2004年から2007年の症例で当時はまだ術後補助化学療法のエビデンスが十分に確立できていない時期であったこともあり、術後治療の有無を解析の対象には加えていなかったと回答した。

最後に主査の武冨紹信教授から、今回の研究では2004年から2007年と古い症例を対象に検討しているが、症例を設定した理由について質問があり、申請者は、研究開始時点が2012年であり、5年生存期間を確認できるように症例設定したため、2007年までの症例で設定したと回答した。武冨教授からは今回の症例設定は、古い症例なので、現在の胃癌診療、予後を反映しているとはいいがたい、との指摘があった。また、高発現の評価基準で10%以上、2+以上を基準にしているが、1+で割合が多い症例や3+で10%以下の症例はどの程度あったか質問があり、申請者は、集計はしているとのことであったが、正確な数字の回答なかった。細胞株の免疫染色の写真で、MKN7の核膜のみに染色されているように見えるが、核と核膜あるいは細胞質との染色の差はあったのかと質問があり、申請者は今回の検討では核全体での染色にて判定していたため、核内と核膜にわけた検討は行っていないと回答した。この回答を踏まえ、武冨教授から胃癌細胞の核や細胞質などにわけて、KPNA2、KPNB1のウェスタンブロット解析など行うことが望ましいとの意見が出された。

この論文は、胃癌におけるKPNA2とKPNB1の関連を検討し、KPNA2とKPNB1の高発現が予後不良因子であることを証明したことにおいて高く評価され，今後の胃癌の治療標的バイオマーカーになる可能性が期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。