

論文審査の要旨

報告番号	総研第 517 号	学位申請者	大久保 啓史
審査委員	主査	谷本 昭英	学位
	副査	古川 龍彦	副査
	副査	橋口 照人	副査
			奥野 浩行

Clinical significance of altering epithelial-mesenchymal transition (EMT) in metastatic lymph nodes of gastric cancer (胃癌の転移リンパ節における、EMT 変化が与える臨床的意義)

胃癌のリンパ節転移を手術、化学療法などでコントロールすることは、予後の改善に重要である。近年、上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition: EMT) が癌浸潤や転移に関連しているとする報告が多数みられるが、多くの研究は原発巣での検討を対象としており、転移巣での EMT 発現や臨床病理学的意義については不明である。EMT の発現を原発巣、リンパ節転移巣で比較検討し、転移のメカニズムを解明することが、今後の治療に重要である。EMT では、原発巣で E-cadherin などの上皮系マーカーが発現低下し、N-cadherin などの間葉系マーカーが発現上昇することが報告されている。また、様々な癌腫で Snail、SLUG、TWIST などの EMT 誘導因子の原発巣での高発現がリンパ節転移、進行度と関連していると報告されている。本研究では、原発巣とリンパ節転移巣での EMT 因子の発現を免疫組織化学的に評価し、臨床病理学的意義を解析した。その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 原発巣とリンパ節転移巣で E-cadherin の低発現例は、リンパ節転移の個数が有意に多かった。原発巣とリンパ節転移巣で N-cadherin の高発現例は、転移リンパ節の個数が多く、リンパ管、脈管侵襲の陽性率が有意に高く、Stage も進行していた。
- 2) 原発巣での Snail の高発現例は、リンパ管侵襲の陽性率が高く、リンパ節転移巣の Snail 低発現症例ではリンパ節転移の個数が多く、Stage も進行していた。
- 3) リンパ節転移巣では E-cadherin と N-cadherin の発現は逆相関し、N-cadherin の高発現症例では有意に予後不良であった。
- 4) Snail が原発巣で高発現、リンパ節転移巣で低発現である症例を Snail switch と定義すると、Snail switch 陽性例では、リンパ節転移の個数が多く、リンパ管侵襲陽性率が高く、Stage が進行していた。
- 5) Snail switch 陽性例は N-cadherin が原発巣、リンパ節転移巣のいずれでも高発現しており、有意に予後不良であった。

本研究によって、原発巣のみならずリンパ節転移巣でも E-cadherin の発現が低下し、N-cadherin の発現が高度である症例が予後不良であり、転移巣での EMT に起因していると考えられた。Snail の発現は原発巣で亢進し、EMT を誘導しているが、転移巣では発現が低下しており、癌細胞の接着を促進するために、間葉上皮転換 (Mesenchymal-epithelial transition: MET) を誘導していると考えられる。Snail switch 陽性はリンパ節転移を形成するプロセスに関わっており、その後の EMT には他のシグナル経路が関連していると考えられる。転移巣での EMT マーカーの発現を評価することが、臨床病理学的にも意義があり、転移形成のプロセスの解明、新たな癌治療の開発といった点においても非常に興味深い。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。