

論文審査の要旨

報告番号	総研第 152 号	学位申請者	山崎 洋一
審査委員	主査	谷本 昭英	学位
	副査	原 博満	副査
	副査	橋口 照人	副査
			博士 (医学)
			井戸 章雄
			上野 真一

Expression of gremlin1 in gastric cancer and its clinical significance

(胃癌における Gremlin1 の発現と、臨床病理学的意義)

Gremlin1 は骨誘導を引き起こすタンパク質として同定された bone morphogenic protein (BMP) 2,4,7 の antagonist とされ、骨形成、細胞増殖、アポトーシスや血管新生作用に関与していると考えられている。近年、様々な癌で Gremlin1 の発現が報告されており、予後因子として有用との報告もある。胃癌での発現も報告されているが、臨床病理学的因子との関連を検討した報告はみられない。今回、申請者らは胃癌の臨床検体における Gremlin1 の発現を観察し、その臨床的意義について検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかとされた。

- 1) 胃癌切除組織のホルマリン固定パラフィン切片を用いた免疫組織化学染色では、癌細胞に Gremlin1 の発現を認めた。
- 2) 5 つの胃癌細胞株(MKN7, MKN45, MKN74, KATO-III, NUGC4)のすべてにおいて Gremlin1 の発現が認められた。
- 3) Gremlin1 の低発現群は高発現群に比べ、有意に腫瘍径の大きい症例、壁深達度の深い症例、リンパ節転移陽性例、リンパ管・静脈侵襲陽性例を認めた。
- 4) Gremlin1 の発現は胃癌の予後と関連性を認め、Gremlin1 の低発現群は高発現群と比べ予後不良であった。
- 5) BMP7 の陽性例が胃癌の予後不良因子と報告されており、Gremlin1 の発現は BMP7 の発現と相反する結果であった。

以上の結果より、Gremlin1 の発現は胃癌の進展に深く関与していると考えられた。また胃癌臨床検体の Gremlin1 発現は、以前報告された BMP7 の発現と相反する結果となり、Gremlin1 は BMP7 の antagonist として BMP 経路を介して腫瘍形成に関与している可能性が示唆された。本研究において Gremlin1 の発現は胃癌の進展と関連性を認め、新たな予後予測因子となる可能性を示した点で非常に興味深い。

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断した。