







## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第 544 号	氏 名	二日市 琢 良
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	上村 尚人	
	副査氏名	村上 和成	
	副査氏名	石井 宏治	
論文題目 Decreased expression of <i>Bauhinia purpurea</i> lectin is a predictor of gastric cancer recurrence ( <i>Bauhinia purpurea</i> レクチン発現低下は胃癌再発予測因子である)			
論文掲載雑誌名 Surgery Today			
論文要旨 【目的】糖鎖に特異的に結合するレクチンは糖鎖構造解明のために用いられ、癌化した細胞では糖鎖に変化を生じることが明らかになっている。申請者らは、胃癌根治切除後の再発予測因子となるレクチンを同定するためヒト胃癌切除標本におけるレクチンの発現プロファイリングを網羅的に行った。【方法】胃癌に対して根治切除術を施行した60例を対象に、切除標本ホルマリン固定組織の癌組織・正常組織からサンプルを採取しレクチンマイクロアレイ法にて45種類のレクチンシグナルの数値化を行い、シグナル強度と臨床病理学的因子および再発との関連に対し単変量・多変量解析を行った。【結果】胃癌切除標本において13種のレクチンが正常組織に比較して癌組織においてレクチンシグナル強度の有意な上昇を認めた。また11種のレクチンが正常組織に比較して癌組織においてレクチンシグナル強度の有意な低下を認めた。単変量解析にて、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、病理学的病期、BPL、EEL、GSL-I-A4が再発と関連する因子であった。さらに多変量解析の結果、リンパ節転移およびBPLは胃癌根治切除症例の再発に関する独立因子であった。全症例においてBPL低値症例は高値症例に比べ無再発生存率が有意に低く、T1-3N0症例においてもBPL低値症例は高値症例に比べ無再発生存率が有意に低かった。BPLの免疫化学組織染色法にて、正常組織ではムチン産生細胞の細胞質が染色され、一方癌組織では細胞膜が特異的に染色された。【考察】BPLはN-acetylgalactosamine (GalNAc) を主構造とする糖鎖に特異的に結合するレクチンであり、GalNAcはムチンの基幹構造のひとつである。GalNAcは胃癌において腫瘍抑制因子としての働きが報告されており、GalNAcの低下は炎症関連経路を通して胃における癌化を促進する。正常組織と癌組織でBPL染色部位が異なることより細胞膜および細胞質の糖鎖構造の変化が捉えられムチン産生細胞の癌化による糖鎖構造の変化およびムチン産生能の低下が予後と関連している可能性が示された。【結語】レクチンマイクロアレイ法によって胃癌再発因子BPLが同定された。			
学位論文審査の結果 審査委員の合議の結果、当該論文は、学位論文に値すると判定した。			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第544号	氏名	二日市 琢良
審査委員会委員	主査氏名	上村 尚人	
	副査氏名	村上 和成	
	副査氏名	石井 宏治	
<p>二日市 琢良氏（以下、申請者）の学位審査（最終試験）の要旨は次のとおり。</p> <p>申請者は、胃癌と大腸癌の共通点を問われ、大腸癌では再発と関連する因子は BPL ではなく他のレクチン 2 種類であると回答した。また、特定の糖鎖構造に対し結合するレクチンが存在しており、Glycosyltransferases は Glycan に単糖を付加する酵素であり、その過程を Glycosylation と言うことを説明した。“BPL の発現”はレクチンマイクロアレイで検出できる生体内の GalNac を見ていると説明した上で、申請者は、他の癌でのレクチンプロファイルと癌の進行度との関連について、これまで関連を報告があるのは大腸癌のみと説明した。</p> <p>申請者は、再発の定義と検出方法について問われ、再発は組織浸潤、リンパ節転移、遠隔転移であり、判定には CT と内視鏡も使用したと回答した。検体は化学療法の前後のどちらか、また、癌の表層と深部のどちらから採取したか、という問いに対して、申請者は、術後補助化学療法前の根治切除後の切除標本を用い、採取した部位は正常組織および癌組織それぞれ中央からであると回答した。Macrodissection による 間質や炎症細胞は混入 について、申請者は、その課題はレーザーによる Microdissection による選択的癌組織採取で解決できる可能性を示唆した。</p> <p>申請者は、EEL、GSL-I-A4 と再発の相対危険度(RR) について問われ、平均での RR の上昇はあるが、有意差はなかったと回答した。コントロールについて、申請者は、同一癌患者から正常組織および癌組織を採取したが、非胃癌患者の検体をどう用いるかが今後の課題であると説明した。リンパ節転移と BPL 発現が再発の危険因子としている並行に論じられる意義について、申請者は、リンパ節転移は再発予測因子として臨床病理学上非常に重要であるが、それに匹敵する因子として BPL を考えたと説明した。早期の胃癌サンプルの純度について、申請者は、病理医との共同で組織切片を確認しながら、精度と練度を上げていっている旨説明した。高分化型と未分化型の腺癌での BPL 発現の差異については、今回の解析では認められなかったことを説明した。粘液産生の多い癌はどうなのか問われ、申請者は、今後印鑑細胞癌の症例を集積して非印鑑細胞癌との比較検討することでその関連を抽出できる可能性があるとした。また、申請者は、正常粘膜において胃炎の強さによりレクチンは左右されると考えられ、炎症により糖鎖構造が改変されるという報告があると説明した。</p> <p>臨床応用について問われ、再発の可能性を予測するためのバイオマーカーとしての価値と、adjuvant chemotherapy の選択、無用な化学療法の非選択について論じた。申請者は、前向き試験をすることで必要性を検討できると考えており、検体はパラフィンブロックでも 生検査検体も利用可能と説明した。</p> <p>以上の議論を踏まえ、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 二日市 琢良

## 論 文 題 目

Decreased expression of Bauhinia purpurea lectin is a predictor of gastric cancer recurrence

( Bauhinia purpurea レクチン発現低下は胃癌再発予測因子である )

## 要 旨

### [ 目的 ]

糖鎖に特異的に結合するレクチンは糖鎖構造解明のために用いられ、癌化した細胞では糖鎖に変化を生じることが明らかになっている。今回、ヒト胃癌切除標本におけるレクチンの発現プロファイリングを網羅的に行い、胃癌根治切除後の再発予測因子となるレクチンの同定を行った。

### [ 対象と方法 ]

2005年1月から2007年12月までに当科で胃癌に対して根治切除術を施行した60例を対象とした。切除標本ホルマリン固定組織の癌組織・正常組織からサンプルを採取しレクチンマイクロアレイ法にて45種類のレクチンシグナルの数値化を行い、シグナル強度と臨床病理学的因子および再

発との関連に対し単変量・多変量解析を行った。

### [ 結果 ]

胃癌切除標本において13種のレクチンが正常組織に比較して癌組織においてレクチンシグナル強度の有意な上昇を認め、また11種のレクチンが正常組織に比較して癌組織においてレクチンシグナル強度の有意な低下を認めた。単変量解析にて、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、病理学的病期、*Bauhinia purpurea* lectin (以下、BPL)、*Euonymus europaeus* lectin (以下、EEL)、*Griffonia simplicifoli* (以下、GSL-I-A4) が再発と関連する因子であった。さらに多変量解析の結果、リンパ節転移およびBPLは再発に関連する独立因子であった。全症例においてBPL低値症例は高値症例に比べ無再発生存率が有意に低く、リンパ節転移陰性症例においてもBPL低値症例は高値症例に比べ無再発生存率が有意に低かった。BPLの免疫組織化学法にて、正常組織ではムチン産生細胞の細胞質が染色され、一方癌組織では癌細胞の細胞膜が特異的に染色された。

### [ 考察 ]

BPLはN-acetylgalactosamine (以下、GalNAc) を主構造とする糖鎖に特異的に結合するレクチンであり、GalNAcはムチンの基幹構造のひとつである。正常組織と癌組織でBPLの染色部位が異なり細胞膜および細胞質の糖鎖構造の変化が示された。このことより、ムチン産生細胞の癌化による糖鎖構造の変化およびムチン産生能の低下が予後と関連している可能性が示された。

### [ 結語 ]

レクチンマイクロアレイ法によって同定されたBPL発現低下は根治切除後の胃癌再発予測因子となる。