

乙 第 号

國重 智裕 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	吉川 正英
論文審査担当者	委員	病院教授	神野 正敏
	委員(指導教員)	教授	庄 雅之

主論文

Ring box protein-1 is associated with a poor prognosis and tumor progression in esophageal cancer

Ring box protein-1 は食道癌の予後不良因子であり、腫瘍の進行と関連している

Tomohiro Kunishige, Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Hiroshi

Nakade, Shintaro Miyao, Hiroki Kuniyasu, Masayuki Sho

Oncology letters 2020 July;20:2919-2927

論文審査の要旨

近年、発癌および癌の進展におけるユビキチンシステム異常の重要性が明らかにされてきている。本研究では、ユビキチンリガーゼの構成タンパク質の一つである RING box protein-1(RBX1)のヒト食道癌における臨床的意義を検討した。術前未治療食道癌 120 例の切除標本を用いた免疫染色では、壁深達度、リンパ節転移、腫瘍径、脈管侵襲において RBX1 陽性率に有意な差を認め、全生存率は高発現群で有意に予後不良であった。ヒト食道癌細胞株 TE-1, TE-6 を用いた検討では、RBX1 発現をノックダウンすることにより有意に増殖能が抑制され、G2/M 期での細胞周期停止を誘導していることが明らかとなった。さらに、5-FU との併用により増殖抑制効果が増強された。また、術前化学療法後の食道癌切除標本においても RBX1 高発現群は有意に予後不良であり、さらに化学療法の治療効果と RBX1 発現レベルに関連性を認めた。以上より、食道癌における RBX1 の有意な関与と新たな治療標的としての可能性が示唆された。

公聴会では、化学療法前後の RBX1 発現の比較、RBX1 の多機能性、RBX1 発現率のカットオフ値の妥当性、放射線感受性との可能性、バイオマーカーあるいは治療選択における今後の展望や臨床応用等について質問がなされ、いずれも的確な考察のもとに適切に回答され、学位研究の成果が認められた。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. Risk factors for stage underestimation in patients with clinical T1N0 gastric cancer
Tomohiro Kunishige, Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Hiroshi Nakade, Shintaro Miyao, Masayuki Sho.
Surg Today. 2020 Sep;50(9):1074-1080
2. Impact of pretreatment asymptomatic renal dysfunction on clinical course after esophagectomy
Kirihataya Yuki, Kohei Wakatsuki, Sohei Matsumoto, Hiroshi Nakade, Tomohiro Kunishige, Shintaro Miyao, Masayuki Sho.
Surg Today. 2020 Aug;29 doi: 10.1007/s00595-020-02118-z. Online ahead of print
3. Risk factors and risk scores for predicting early recurrence after curative gastrectomy in patients with stage III gastric cancer
Kohei Wakatsuki, Sohei Matsumoto, Kazuhiro Migita, Tomohiro Kunishige, Hiroshi Nakade, Shintaro Miyao, Masayuki Sho.
J Gastrointest Surg. 2020 Aug;24(8):1758-1769
4. Overexpression of Cullin4A correlates with a poor prognosis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma
Hiroshi Nakade, Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Tomohiro Kunishige, Shintaro Miyao, Masayuki Sho.

J Gastrointest Surg. 2020 Mar;25(3):446-455

5. RNF126 as a marker of prognosis and proliferation of gastric cancer

Kazuhiro Migita, Sohei Matsumoto, Kohei Wakatsuki, Tomohiro Kunishige,
Hiroshi Nakade, Shintaro Miyao, Masayuki Sho.

Anticancer Res. 2020 Mar;40(3):1367-1374

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年12月8日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員

総合臨床病態学

病院教授 神野 正敏

学位審査委員(指導教員)

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之