



Title	Stromal expression of cancer associated fibroblast related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	山内, 直人
Citation	
Issue Date	2021-09-30
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1612">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1612</a>
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2021-12-22T07:12:20Z

# 論文内容要旨

しめい 氏名	やまうち なおと 山内 直人
学位論文題名	Stromal expression of cancer-associated fibroblast-related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse-free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌間質での CAF 関連分子の発現は予後に関連する)
<p>食道癌は、現在も主要な癌腫の1つであり、欧米諸国では腺癌であるが、特に日本をはじめとしたアジア諸国では扁平上皮癌(SCC)が主たる組織型である。しかし、その一方で現在まで有効な予後予測バイオマーカーは同定されていない。これまでの先行研究で、癌関連線維芽細胞(CAFs)を含めた癌微小環境下において、細胞外マトリックス (ECM) で CAFs が発現する TGF-<math>\beta</math> 関連蛋白が SCC の腫瘍増殖・進展・転移に対して重要な役割を果たしていることが知られている。また、他の先行研究で扁平上皮癌においては、versican、periostin、lumican (これらは全て TGF-<math>\beta</math> 関連蛋白) が強く発現していることが報告されている。そこで本研究では、versican、periostin、lumican という CAFs 関連分子の腫瘍間質での発現が術後患者の予後 (無再発期間: RFS、全生存期間: OS) との相関について検討した。</p> <p>対象は、2004年7月~2019年7月までに当科で食道切除術を施行した症例のうちで、組織型が食道扁平上皮癌であり、かつ術前の治療介入 (化学療法、放射線治療またはその両方) がない106症例とした。これらの切除標本に対して versican、periostin、lumican それぞれの免疫染色をおこない、発現の強さと広がり进行评估しスコアリングをおこなった。スコアリングは、染色濃度: 0 (negative) ~2 (strong) と間質での染色範囲の広がり: 0 (0-5%) ~2 (25%以上) の合計点として、合計点 0~3 点をスコアリング low、合計点 4 点をスコアリング high と定義した。スコアリング high-low と予後との関連を Kaplan-Meier 曲線および単変量・多変量解析で検討した。</p> <p>その結果、全症例を対象とした Kaplan-Meier 曲線で RFS および OS で versican、periostin、lumican のスコアリング high 症例は low 症例に対して有意差をもって予後不良であった。また、versican、periostin、lumican は互いにそれぞれ有意な相関関係があることがわかった。多変量解析で、TNM ステージと versican、lumican が有意差をもって独立した予後規定因子であることが示された。</p> <p>これまでの報告で、versican は腫瘍特異的 ECM の形成に重要な役割を果たしているおり、その間質での発現は乳癌や胃癌といった癌腫においても、同様に、予後不良因子であることが報告されている。periostin は TGF-<math>\beta</math> シグナル伝達により調整を受けて、腫瘍浸潤、進展、転移に関連することが報告されている。Lumican も同様に TGF-<math>\beta</math> シグナル伝達により調整され、膀胱癌においては線維芽細胞の調整や腫瘍細胞の浸潤に関連しており、間質での発現は予後不良との報告がある。本研究の結果と、これらの先行研究とは矛盾しない結果であった。versican、periostin、lumican の間質での発現に対するスコアリングは、予後予測および術後の治療介入に関する指標なる可能性がある。食道扁平上皮癌における、それぞれの機能的意義や関連性の解明に関しては、今後の研究が必要となる。</p>	

# 学位論文審査結果報告書

令和 3 年 7 月 8 日

大学院医学研究科長 様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

## 【論文審査要旨】

氏 名： 山内直人

学位論文題名： Stromal expression of cancer-associated fibroblast-related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse-free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma

本研究は食道扁平上皮癌の切除材料 106 例を用いて癌関連線維芽細胞(CAF)関連分子 (versican、periostin、lumican)の発現と臨床病理学的諸因子との関係を免疫組織科学的に検証したものである。CAF 関連分子の高発現群は低発現群に比して無再発生存期間、全生存期間ともに有意に短かった。また、多変量解析では TNM 病期以外に細胞外マトリックスにおける versican と lumican の発現が独立した予後予測因子であることを示すなど、学位論文としての新規性を有していると思われる。要旨、論文の構成、引用図表の質は基礎的な研究報告としてほぼ的確である。

学位論文審査会では、後方視野的研究における免疫組織学的研究の限界、 $\alpha$ -SMA と比較した CAF 関連分子の有用性、免疫組織染色における細胞外マトリックス分子の特異性を確認する方法、CAF 関連分子が産生される起源や機序、早期食道癌における術後補助療法への新バイオマーカー確立の方法等への質問にも適切な回答が得られた。また、本論文の掲載誌である *Oncology Letters* が学位論文審査に関し適正な学術誌であることを全審査員で確認した。

本研究はアジア諸国に多い食道扁平上皮癌に対する新たな予後予測バイオマーカーとなりうる興味ある新知見を示した。また、今後の新たな術後補助療法開発への発展も期待される有意義な研究成果である。

以上より、本論文は本学学位授与に値することを認めるものである。

論文審査委員	主査	乳腺外科学講座	大竹 徹
	副査	放射線腫瘍学講座	吉本由哉
	副査	基礎病理学講座	杉本幸太郎