

乙 第 号

西和田 敏 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	西和田敏
論文審査担当者	委員長		教授	伊藤 利洋
	委員		教授	吉治 仁志
	委員		教授	庄 雅之
	(指導教員)			

### 主論文

Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer

ヒト膵癌における Nectin-4 発現の腫瘍増殖、血管新生に対する効果と臨床的意義

Satoshi Nishiwada, Masayuki Sho, Satoshi Yasuda, Keiji Shimada, Ichiro Yamato, Takahiro Akahori, Shoichi Kinoshita, Minako Nagai, Noboru Konishi,  
Yoshiyuki Nakajima

Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 34 巻 30 頁

2015 年 3 月発行

## 論文審査の要旨

膵癌は最も悪性度の高い癌の一つであり、その治療成績は未だ満足できるものではない。大幅な予後改善のためには新規治療戦略の導入が必須である。Nectin-4 は細胞間接着や細胞増殖などに関与し、近年、各種癌細胞での高発現が報告されているが、腫瘍進展に関するメカニズムや膵癌における意義は不明である。本研究ではヒト膵癌におけるNectin-4 発現の臨床的意義およびそのメカニズムについて調査した。術前未治療膵癌 123 例の切除標本を用いて抗ヒト Nectin-4 抗体にて免疫組織染色を行い、高発現群 69 例、低発現群 54 例に分類し比較検討した。(1)臨床的意義: Nectin-4 高発現群は有意に予後不良であり、多変量解析において独立予後不良因子として選択された。(2)腫瘍増殖能との関連: Ki67 抗体を用いた免疫染色では、Nectin-4 高発現群において有意に Ki67 陽性細胞の割合が高く、腫瘍増殖との関連が示唆された。(3)膵癌細胞における機能解析: ヒト膵癌細胞株を用いての検討では、Nectin-4 の knockdown により増殖能阻害が得られた。(4)血管新生との関連: Nectin-4 腫瘍発現と VEGF mRNA 発現および CD31 陽性腫瘍内微小血管には有意な正の相関がみられ、腫瘍血管新生が機序の一端と示唆された。(5)腫瘍免疫との関連: Nectin-4 発現と腫瘍内浸潤 T リンパ球数には明らかな関連はみられなかった。

以上、本研究は膵癌において Nectin-4 が腫瘍血管新生や腫瘍増殖能との関連を介し、腫瘍進展および予後に関与することを初めて明らかとした。同時に新規治療標的分子となり得る可能性を示唆しており、有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Factors associated with failure to complete adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer.  
Akahori T, Sho M, Tanaka T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Kichikawa K, Nakajima Y.  
Am J Surg. 2016 Apr;211(4):787-92.
2. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study.  
Sho M, Murakami Y, Kawai M, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Fukumoto T, Unno M, Yamaue H, Nakajima Y.  
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Mar;23(3):188-97.
3. Impact of Smoking on Pancreatic Cancer Patients Receiving Current Chemotherapy.  
Kawaguchi C, Sho M, Tanaka T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Yasuda S, Nishiwada S, Nishiofuku H, Kichikawa K, Nakajima Y.  
Pancreas. 2015 Oct;44(7):1155-60.
4. Impact of preoperative asymptomatic renal dysfunction on clinical course after pancreatoduodenectomy.  
Nagai M, Sho M, Akahori T, Tanaka T, Kinoshita S, Nishiofuku H, Nishiwada S, Ohbayashi C, Kichikawa K, Nakajima Y.  
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Nov;22(11):810-8

5. Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer.  
Sho M, Akahori T, Tanaka T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Tamamoto T, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Hasegawa M, Kichikawa K, Nakajima Y.  
Langenbecks Arch Surg. 2015 May;400(4):477-85.
  
6. Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly.  
Kinoshita S, Sho M, Yanagimoto H, Satoi S, Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N, Kwon AH, Nakajima Y.  
Pancreatology. 2015 May-Jun;15(3):240-6.
  
7. Postoperative prognosis of pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a multicenter study on 822 patients.  
Sho M, Murakami Y, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, Kawai M, Honda G, Uemura K, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Akahori T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Unno M, Yamaue H, Nakajima Y.  
J Gastroenterol. 2015 Jun;50(6):694-702.
  
8. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases.  
Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, Ishikawa H, Matsusaka M, Nakatani T, Kikuchi E, Watanabe A.  
Hepatogastroenterology. 2014 Mar-Apr;61(130):436-41.

9. Kugel patch method prevents the development of a femoral hernia after inguinal herniorrhaphy.  
Nishiwada S, Ishikawa H, Tsuji Y, Nakamura K, Mukogawa T, Matsusaka M, Ko S, Watanabe A.  
Surg Today. 2015 Jan;45(1):57-62.
10. Prognostic impact of RING box protein-1 (RBX1) expression in gastric cancer.  
Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Tanaka T, Ito M, Nishiwada S, Nakajima Y.  
Gastric Cancer. 2014 Oct;17(4):601-9.
11. Effects of pancrelipase on nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy.  
Nagai M, Sho M, Satoi S, Toyokawa H, Akahori T, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Kinoshita S, Nishiwada S, Ikeda N, Kwon AH, Nakajima Y.  
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Mar;21(3):186-92.
12. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo.  
Yasuda S, Sho M, Yamato I, Yoshiji H, Wakatsuki K, Nishiwada S, Yagita H, Nakajima Y.  
Clin Exp Immunol. 2013 Jun;172(3):500-6.
13. 外性器合併切除を伴う骨盤内臓器全摘にて治癒切除した局所進行痔瘻癌の 1 例

西和田 敏, 向川 智英, 高 濟峯, 石川 博文, 稲次 直樹, 渡辺 明彦

日本臨床外科学会雑誌 74 卷 6 号 Page1643-1649(2013.06)

14. 巨大門脈大循環シャントによる猪瀬型肝性脳症に対し外科的シャント閉鎖を行った1例

西和田 敏, 高 濟峯, 吉川 高宏, 石岡 興平, 向川 智英, 石川 博文, 井上 正義, 中川 裕之, 渡辺 明彦

日本消化器外科学会雑誌 45 卷 6 号 Page607-614(2012.06)

15. 旧 Stage IB 胃癌における術後再発の危険因子に関する検討

西和田 敏, 渡辺 明彦, 國重 智裕, 井上 隆, 向川 智英, 高 濟峯, 石川 博文

日本消化器外科学会雑誌 44 卷 12 号 Page1520-1527(2011.12)

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・総合外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 3 月 21 日

学位審査委員長

免疫学

教 授 伊藤 利洋

学位審査委員

消化器・病態内分泌機能制御医学

教 授 吉治 仁志

学位審査委員（指導教員）

消化器・総合外科学

教 授 庄 雅之