

TNMStage分類とAFP値が高くなる傾向にあった。(p=0.003, p=0.027).  
予後との検討では、非癌部におけるCOX-2の発現は無再発生存期間を短縮する傾向にある結果となった(p=0.005)。

考察：

非癌部におけるCOX-2の発現は無再発生存期間を短縮させ、HCCの再発に関与していると推論した。また、非癌部ではCOX-2の発現と制御性T細胞数は関連性を示し、両者の関連が予後を短縮させている可能性を指摘している。HCCの再発抑制にはCOX-2発現の抑制が重要であることが今回の検討で示され、COX-2の発現は無再発生存期間に関連ある因子であり、制御性T細胞の末梢での分化誘導に関与していると考察している。

本研究における評価方法によって、切除標本の免疫染色によって術後のHCC再発高リスク群を見出すことが可能で、臨床現場における術後補助療法の適応に役立つ結果と思われた。また、非癌部におけるCOX-2の発現抑制が癌再発抑制の戦略となり得る可能性も示された。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判定した。

氏名	なが 永 田 嘉 昭
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1111号
学位授与の日付	平成25年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条
学位論文題目	Heat shock protein 27 expression is inversely correlated with atrophic gastritis and intraepithelial neoplasia (胃粘膜上皮のHSP27発現は上皮内癌の発生リスクと負の相関を示す)
論文審査委員(主査)	教授 工藤 正俊
(副主査)	教授 奥野 清隆
(副主査)	教授 西尾 和人

論文内容の要旨

【目的】

腸型胃癌は、慢性炎症および萎縮性胃炎を経て発癌する。さまざまなストレスにより誘導される heat shock protein 27 (HSP27) は、活性酸素種 (ROS) の蓄積を阻害し、炎症および発癌において重要な役割を果たしていることが示唆されている。胃癌とその背景胃粘膜における HSP27 の発現を調べ、その胃発癌リスクとの相関を検討した。

【方法】

real-time quantitative PCR を用いて、30 例の早期胃癌患者の癌組織と背景胃粘膜組織および 30 例の非担癌患者の胃粘膜における HSP27 の発現を定量した。また、30 例の進行胃癌患者の癌組織に対して抗 HSP27 抗体による免疫組織染色を行った。

【結果】

HSP27 の発現は萎縮性胃炎の進行度と負の相関を示していた。担癌患者の背景胃粘膜における HSP27 の発現は非担癌患者の粘膜に比べて有意に低かった (P=0.004)。更に TNF-alpha で処理した胃細胞株において、HSP27 を knock-down すると ROS の蓄積と細胞死が増加し、HSP27 による ROS 産生の抑制が炎症および発癌を抑制する可能性が示唆された。一方で、ヒト進行癌においては、高分化型より低分化型腫瘍において高い HSP27 の発現レベルを示した。癌細胞の脱分化と epithelial-mesenchymal transition (EMT) との関連が報告されている。胃癌 MKN-1 細胞において HSP27 を knock-down すると E-cadherin の発現が増加し vimentin と smooth muscle actin の発現が低下したが、MKN-74 細胞では HSP27 は EMT に影響を及ぼさなかった。

【結論】

胃粘膜上皮における HSP27 発現は、萎縮性胃炎および胃上皮内癌の発生リスクと負の相関を示し、発癌リスクを評価する新規分子マーカーとなる可能性が示唆された。その一方で、癌細胞における HSP27 発現は低分化度と正の相関を示す。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	2012年8月11日公表	出版物名 Digestive Diseases and Sciences
	公表内容	
	全文・要約	2012年8月11日発行

論文審査結果の要旨

【目的】腸型胃癌は、慢性炎症および萎縮性胃炎を経て発癌する。さまざまなストレスにより誘導される heat shock protein 27 (HSP27) は、活性酸素種 (ROS) の蓄積を阻害し、炎症および発癌において重要な役割を果たしていることが示唆されている。胃癌とその背景胃粘膜における HSP27 の発現を調べ、その胃発癌リスクとの相関を検討した。

【方法】real-time quantitative PCR を用いて、30 例の早期胃癌患者の癌組織と背景胃粘膜組織および 30 例の非担癌患者の胃粘膜における HSP27 の発現を定量した。また、30 例の進行胃癌患者の癌組織に対して抗 HSP27 抗体による免疫組織染色を行った。

【結果】HSP27 の発現は萎縮性胃炎の進行度と負の相関を示していた。担癌患者の背景胃粘膜における HSP27 の発現は非担癌患者の粘膜に比べて有意に低かった(P=0.004)。更に TNF-alpha で処理した胃細胞株において、HSP27 を knock-down すると ROS の蓄積と細胞死が増加し、HSP27 による ROS 産生の抑制が炎症および発癌を抑制する可能性が示唆された。一方で、ヒト進行癌においては、高分化型より低分化型腫瘍において高い HSP27 の発現レベルを示した。癌細胞の脱分化と epithelial-mesenchymal transition(EMT)との関連が報告されている。胃癌 MKN-1 細胞において HSP27 を knock-down すると E-cadherin の発現が増加し vimentin と smooth muscle actin の発現が低下したが、MKN-74 細胞では HSP27 は EMT に影響を及ぼさなかった。

【結論】胃粘膜上皮における HSP27 発現は、萎縮性胃炎および胃上皮内癌の発生リスクと負の相関を示し、発癌リスクを評価する新規分子マーカーとなる可能性が示唆された。その一方で、癌細胞における HSP27 発現は低分化度と正の相関を示す。

【論文全体の評価】

様々なストレスによって誘導される heat shock protein(HSP27)は活性酸素種の蓄積を阻害し、炎症および発癌において重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究は、胃癌と背景胃粘膜における HSP27 の発現を調べ、その胃発癌リスクとの相関について検討を行なったものである。本研究では、HSP27 の発現が萎縮性胃炎および胃上皮内癌の発生リスクと負の相関を示し、発癌リスクを評価する新規分子マーカーとなる可能性を示した。本論文は Digestive Diseases and Sciences 2012 年に掲載され学位授与に値する論文と考えられる。