

乙第 号

右田和寛 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	右田 和寛
論文審査担当者	委員長		教授	國安 弘基
	委員		教授	福井 博
	委員		教授	中島 祥介
		(指導教員)		

主論文

Significant involvement of herpesvirus entry mediator in human esophageal squamous cell carcinoma.

ヒト食道扁平上皮癌における herpesvirus entry mediator 関与の重要性

Migita K, Sho M, Shimada K, Yasuda S, Yamato I, Takayama T,  
Matsumoto S, Wakatsuki K, Hotta K, Tanaka T, Ito M, Konishi N,  
Nakajima Y

Cancer

120 巻 6 号、808-817 頁

2014 年 2 月発行

## 論文審査の要旨

食道癌では、negative pathway と呼ばれる宿主がん免疫を抑制する機構が多数発見されており、その治療抵抗性や予後不良との相関が推測されている。本研究では、最近新たな negative pathway として注目されている herpes virus entry mediator (HVEM)の食道癌における役割が検討されている。

HVEM は、103 例のヒト食道癌の88%に発現しており、HVEM 高発現は腫瘍径、壁深達度、リンパ節転移と相関していた。さらに、HVEM 高発現例では、5年生存率は不良で、多変量解析により独立予後因子と認められた。

さらに、腫瘍内浸潤リンパ球との相関を検討すると、CD4+、CD8+、CD45RO+の各Tリンパ球の浸潤とHVEMは逆相関していた。HVEMを発現するマウス癌細胞を同系のマウス皮下に接種し、HVEM ノックダウンによる影響を検討すると、増殖活性の低下、壊死の増大、CD8+リンパ球浸潤の増加、および、IL-2・IFN $\gamma$ の腫瘍内発現が亢進しており、腫瘍増殖は有意に抑制された。

これらの結果から、HVEM は宿主癌免疫を抑制し腫瘍の進展を促進することが示唆された。本研究における知見は、HVEM が宿主がん免疫を活性化する新規分子標的として有望であることを示しており、食道癌の治療において重要であると見なされる。

## 参 考 論 文

1. 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. 2013 [Epub ahead of print]
2. Short-term and long-term outcomes after gastrectomy for gastric cancer in patients  
with chronic kidney disease.  
Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, Nakajima Y.  
World J Surg. 2013 [Epub ahead of print]
3. Endothelin B receptor expression correlates with tumour angiogenesis and prognosis  
in oesophageal squamous cell carcinoma.  
Tanaka T, Sho M, Takayama T, Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Ito M,  
Hamada K, Nakajima Y.  
Br J Cancer. 110(4):1027-33, 2014.
4. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer  
patients independent of tumor stage.  
Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K,  
Tanaka T, Ito M, Kurumatani N, Nakajima Y.  
Ann Surg Oncol 20:2647-2654, 2013.
5. Predicting early cancer-related deaths after curative esophagectomy for esophageal

cancer.

Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Migita K,  
Ito M, Nakajima Y.  
Am Surg 79:528-533, 2013.

6. A defect of the abdominal wall with intestinal fistulas after the repair of incisional hernia using Composix Kugel patch.

Kunishige T, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T,  
Migita K, Kuwahara M, Iioka H, Nakajima Y.  
Int J Surg Case Rep 4:793-797, 2013.

7. Clinical impact of tumor-infiltrating CD45RO+ memory T cells on human gastric cancer..

Wakatsuki K, Sho M, Yamato I, Takayama T, Matsumoto S, Tanaka T,  
Migita K, Ito M, Hotta K, Nakajima Y.  
Oncol Rep 29:1756-1762, 2013.

8. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer.

Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T,  
Ito M, Nakajima Y.  
J Gastrointest Surg 16:1659-1665, 2012.

9. Risk factors for surgical site infections after elective gastrectomy.

Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T,  
Ito M, Nakajima Y.

J Gastrointest Surg 16:1107-1115, 2012.

10. Surgical outcomes for cancer at the gastroesophageal junction..

Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Migita K,  
Ito M, Nakajima Y.

Am Surg 78:1285-1291, 2012.

11. Postoperative functional evaluation after pylorus-preserving nearly-total  
gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer.

Tanaka T, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Migita K,  
Ito M, Nakajima Y.

Hepatogastroenterology 60:207-213, 2012.

12. Prognostic importance of tumor-infiltrating memory T cells in oesophageal  
squamous cell carcinoma..

Enomoto K, Sho M, Wakatsuki K, Takayama T, Matsumoto S, Nakamura S,  
Akahori T, Tanaka T, Migita K, Ito M, Nakajima Y.

Clin Exp Immunol 168:186-191, 2012.

13. Clinical outcome and management of ureteral obstruction secondary to gastric  
cancer..

Migita K, Watanabe A, Samma S, Ohyama T, Ishikawa H, Kagebayashi Y.

World J Surg 35:1035-1041, 2011.

14. Intrathoracic hernia of a retrosternal colonic graft after esophagectomy: Report of a case.

Takayama T, Wakatsuki K, Matsumoto S, Enomoto K, Tanaka T, Migita K,  
Nakajima Y.

Surg Today 41:1298-1301, 2011.

15. Prognostic significance of splenic hilar nodal involvement in proximal third gastric carcinoma.

Takayama T, Wakatsuki K, Matsumoto S, Enomoto K, Tanaka T, Migita K,  
Nakajima Y.

Hepatogastroenterology 58:647-651, 2011.

16. A comparison of surgery and radiation therapy for cT1 esophageal squamous cell carcinoma.

Matsumoto S, Takayama T, Tamamoto T, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka  
T, Migita K, Asakawa I, Hasegawa M, Nakajima Y.

Dis Esophagus 24:411-417, 2011.

17. Therapeutic potential of the TWEAK/Fn14 pathway in intractable gastrointestinal cancer.

Yoriki R, Akashi S, Sho M, Nomi T, Yamato I, Hotta K, Takayama T,  
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Yagita H, Nakajima Y.

Exp Ther Med 2:103-108, 2011.

18. An esophageal gastrointestinal stromal tumor with regional lymph node metastasis.

Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Migita K,

Takano M, Nakajima Y.

Esophagus 7:115-118, 2010.

19. Clinical outcome of malignant biliary obstruction caused by metastatic gastric cancer.

Migita K, Watanabe A, Yoshioka T, Kinoshita S, Ohyama T.

World J Surg 33:2396-2402, 2009.

20. Solitary fibrous tumor of the abdominal wall.

Migita K, Watanabe A, Nakagawa K, Ohyama T, Sekigawa S.

Int J Clin Oncol 14:555-559, 2009.



以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 5 月 13 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制

御医学

教 授 福井 博

学位審査委員（指導教員）

消化器機能制御・移植医学

教 授 中島 祥介