

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 小林 圭太

〔題名〕

Clinical significance of CD44 variant 9 expression as a prognostic indicator in bladder cancer

(膀胱癌の予後指標におけるCD44 variant 9発現の臨床的重要性)

〔要旨〕

CD44には様々なvariant isoform (CD44v) が存在し、近年CD44 variant 9 (CD44v9) が、治療抵抗性や腫瘍浸潤、転移などに関連することが報告されている。また筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) において、乳癌に類似したサブタイプ (basal, luminal, p53-like subtype) が報告され、basal typeは予後不良とされている。今回、MIBCおよびpT1およびhigh gradeの非筋層浸潤性膀胱癌 (high-risk NMIBC) におけるCD44v9の発現と予後の関連性および腫瘍浸潤との関連性を検討した。

膀胱癌臨床検体98例 (MIBC 36例, high risk-NMIBC 62例) を用いて、免疫組織化学染色法を用いて、CD44v9発現強度と予後との関連性、またbasalおよびluminal subtypeマーカーの発現強度および部位の関連性を検討した。ヒト膀胱癌細胞株 (HT1376, 5637) を用いて、浸潤能・遊走能、上皮間葉転換誘導因子との関連を検討した。

MIBCおよびhigh-risk NMIBCにおいて、CD44v9強陽性症例は、その他症例に比べ有意に進展および癌特異死亡までの期間が短かった ($P<0.05$)。MIBCにおいてCD44v9の発現強度はCK5/6の発現強度と相関性があり ($P<0.001$)、high-risk NMIBCにおいてCD44v9はinvasive frontでの発現傾向があった。CD44v9発現抑制した細胞は、コントロール細胞に比べ有意に浸潤能・遊走能の低下を認め ($P<0.05$)、E-cadherinの増加とN-cadherinの低下を認めた。

MIBCおよびhigh-risk MIBCにおいて、CD44v9はbasal subtypeマーカーとして予後予測因子となりうる可能性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1460 号	氏 名	小林 圭太
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	玉田 耕治	
	副査教授	松山 亮泰	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Clinical significance of CD44 variant 9 expression as a prognostic indicator in bladder cancer (膀胱癌の予後指標におけるCD44 variant 9発現の臨床的重要性)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Clinical significance of CD44 variant 9 expression as a prognostic indicator in bladder cancer (膀胱癌の予後指標におけるCD44 variant 9発現の臨床的重要性)			
掲載雑誌名 : Oncology reports 第 卷 第 号 P. ~ (2016 年 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>CD44には様々なvariant isoform (CD44v)が存在し、近年CD44 variant 9 (CD44v9)が、治療抵抗性や腫瘍浸潤、転移などに関連することが報告されているが、膀胱癌とCD44v9との関連性の報告はない。一方、筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC)において、乳癌に類似したサブタイプ (basal, luminal, p53-like subtype)が報告され、その中でもbasal typeは予後不良とされている。本学位論文では、MIBCおよびpT1でhigh gradeの非筋層浸潤性膀胱癌 (high-risk NMIBC)におけるCD44v9の発現と予後の関連性およびin vitroでのCD44v9発現と培養膀胱癌細胞の浸潤能との関連を検討した。</p> <p>まず、膀胱癌臨床検体98例 (MIBC 36例, high risk-NMIBC 62例)を用いて、免疫組織化学染色法によって、CD44v9発現強度と予後との関連性、またbasalおよびluminal subtypeマーカーの発現強度および部位の関連性を検討した。次にヒト膀胱癌細胞株 (HT1376, 5637)を用いて、浸潤能・遊走能、上皮間葉転換 (EMT) 誘導因子との関連を検討した。</p> <p>MIBCおよびhigh-risk NMIBCにおいて、CD44v9強陽性症例は、その他症例に比べ有意に進展および癌特異死亡までの期間が短かった ($P<0.05$)。また、MIBCにおいてCD44v9の発現強度はCK5/6の発現強度と相関性があり ($P<0.001$)、high-risk NMIBCにおいてCD44v9はinvasive frontでの発現傾向があった。In vitroの実験では、CD44v9発現抑制した膀胱癌細胞は、コントロールに比べ有意に浸潤能・遊走能の低下を認め ($P<0.05$)、E-cadherinの増加とN-cadherinの低下を認めた。以上の結果より、MIBCおよびhigh-risk MIBCにおいて、CD44v9はbasal subtypeマーカーとして予後予測因子となりうる可能性が示唆された。</p> <p>本研究結果は、膀胱癌におけるCD44v9発現と予後との関連性を明らかにしたものであり、予後不良なMIBCおよびhigh-risk NMIBC膀胱癌に対する新たな分子マーカーの開発に繋がるものでもあり、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			