

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「食道扁平上皮癌患者における血漿 vasohibin-1, vasohibin-2 濃度のバイオマーカーとしての有用性」

学位申請者 山本 美穂

本論文は、食道扁平上皮癌症例(2017年-2019年; 89症例)の腫瘍血管抑制ならびに促進因子となる血漿 Vasohibin (VASH)-1, 2 濃度の臨床的有用性を明らかにするために、治療前血漿 VASH-1, 2 濃度を、ELISA 法で測定し高/低濃度と2群に分け他の臨床病理学的因子と比較検討し、又、そのうち56例の食道扁平上皮癌外科切除摘出標本における VASH1, 2 の免疫組織学的染色発現態度により高/低発現と2群に分類し、血漿 VASH-1, 2 濃度との関連性も検討した前向き研究である。結果、血漿高 VASH 1 高濃度群はリンパ節転移($p=0.01$)や浸潤性の増殖($\text{inf}c; p=0.05$)に、VASH2 高濃度群は分化度(低分化)との関連性を示し($p<0.01$)、両者ともに病理学的悪性因子に反映していた。また血漿高 VASH1, 2 濃度は摘出病理腫瘍組織における VASH 1 ($p=0.03$), 2 ($p=0.04$) の発現態度に相関していた。先行研究で腫瘍組織の VASH1, 2 発現態度が食道扁平上皮癌の予後と関連していることから、血漿 VASH1, 2 の濃度高値(分析)も食道上皮癌の予後不良因子とも関連していることが想定され、将来血漿 Vasohibin (VASH)-1, 2 値が、食道扁平上皮癌の予後不良因子のバイオマーカーとして有用である可能性を説いた論文である。

本論文に対して各審査委員から次のような質問がなされた。

- ① VASH1 は血管内皮細胞から、VASH 2 は癌細胞の細胞質や骨髄単核球から分泌され、それぞれ血管新生抑制、血管新生促進に働くということであるが、これらの作用機序や Cut Off 値の基準の同定法？
- ② 食道扁平上皮癌の治療前後(シスプラチン主体化学療法、または放射線療法)において新生血管の発現の変化について
- ③ VASH1, 2 濃度が低下しない症例があったとのことだが実際血中半減期はどの程度か？治療標的としての応用の可能性はあるか？
- ④ 血漿 VASH1 濃度高値群はリンパ節転移が多く、浸潤性増殖であり、VASH2 濃度高値群が低分化型有意であった理由の考察？

これらの指摘や質問に対して申請者は、実体験からの事例も交え完全に論破する説得力のある答弁をしていた。また同時に本結果から生じる問題点等も理解していた。本研究の結果は、近い将来食道扁平上皮癌のバイオマーカーのみならず分子標的薬やリキッドバイオプシーへの応用等臨床的対応に方向性を与える価値ある論文である。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 山本 美穂 は東海大学博士(医学)の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士(医学)	田尻 琢磨	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	鈴木 秀和	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	小澤 壮治	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	島田 英雄	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	宮嶋 哲	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)