

甲 第 号

伊丹 祥隆 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	庄 雅之
	委員（指導教員）	教授	藤本 清秀

主論文

Disabled Homolog 2 (DAB2) Protein in Tumor Microenvironment Correlates with Aggressive Phenotype in Human Urothelial Carcinoma of the Bladder

尿路上皮癌微小環境内における Disabled Homolog 2 (DAB2) は腫瘍細胞上皮間葉転換を介して遊走能・浸潤能を高める

Yoshitaka Itami, Makito Miyake, Sayuri Ohnishi, Yoshihiro Tatsumi, Daisuke Gotoh, Shunta Hori, Yosuke Morizawa, Kota Iida, Kenta Ohnishi, Yasushi Nakai, Takeshi Inoue, Satoshi Anai, Nobumichi Tanaka, Tomomi Fujii, Keiji Shimada, Hideki Furuya, Vedbar S Khadka, Youping Deng, Kiyohide Fujimoto
Diagnostics (Basel). 2020 Jan 20;10(1):54.

論文審査の要旨

膀胱癌において、筋層浸潤の有無は治療法の選択および予後に関わる重要な因子である。そのメカニズムを解明することは、膀胱癌診療を大きく進歩させる。

本研究では、膀胱癌経尿道的切除標本の免疫染色と、ヒト膀胱癌細胞株を用いた *in vitro* でのノックダウン実験およびマウス皮下移植腫瘍モデルを用いて、Disable-2 (DAB2)が膀胱癌細胞と膀胱間質線維芽細胞の癌微小環境における相互作用を介して癌細胞に上皮間葉移行(EMT)と浸潤能を促進し、筋層浸潤に深く関与することを明らかにした。

公聴会では、癌細胞と間質細胞の相互作用を媒介する液性因子の本体や DAB2 を標的とした治療法の臨床応用の可能性についてなどが質問されたのに対し、癌あるいは間質細胞から分泌された DAB2 が液性因子の本体と考えられること、および、DAB2 は筋層浸潤癌の組織学的マーカーとしての有用であることが、適切な根拠をもとに回答された。

膀胱癌治療における新たな予後マーカーさらには新規分子治療標的を抽出した重要な研究と見なされる。

参 考 論 文

1. Supplementary granulocyte macrophage colony-stimulating factor to chemotherapy and programmed death-ligand 1 blockade decreases local recurrence after surgery in bladder cancer.

Miyake M, Hori S, Ohnishi S, Toritsuka M, Fujii T, Shimizu T, Owari T, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, Anai S, Torimoto K, Tanaka N, Fujimoto K.

Cancer Sci 2019 Oct; 110(10): 3315-3327.

2. Preoperative predictive factors focused on inflammation-, nutrition-, and muscle-status in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing nephroureterectomy.

Itami Y, Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, Hori S, Morizawa Y, Iida K, Ohnishi K, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Tanaka N, Shimada K, Hirao S, Fujimoto K.

Int J Clin Oncol 2019 May; 24(5): 533-545.

3. Prognostic impact of tumor-infiltrating CD276/Foxp3-positive lymphocytes and associated circulating cytokines in patients undergoing radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma.

Iida K, Miyake M, Onishi K, Hori S, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Onishi S, Nakai Y, Anai S, Tanaka N, Fujimoto K.

Oncol Lett 2019 Apr; 17(4): 4004-4010.

4. Intravesical treatment of chemotherapeutic agents sensitizes bacillus Calmette-Guerin by the modulation of the tumor immune environment.
Hori S, Miyake M, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y, Onishi S, Onishi K, Iida K, Gotoh D, Itami Y, Tanaka N, Fujimoto K.
Oncol Rep 2019 Mar; 41(3): 1863-1874.

5. Mycoplasma genitalium Infection and Chronic Inflammation in Human Prostate Cancer: Detection Using Prostatectomy and Needle Biopsy Specimens.
Miyake M, Ohnishi K, Hori S, Nakano A, Nakano R, Yano H, Ohnishi S, Owari T, Morizawa Y, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Tanaka N, Fujii T, Furuya H, Rosser CJ, Fujimoto K.
Cells 2019 Mar 2; 8(3): E212.

6. Regulatory T Cells and Tumor-Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Bacille Calmette-Guérin: A Long-Term Follow-Up Study of a Japanese Cohort.
Miyake M, Tatsumi Y, Gotoh D, Ohnishi S, Owari T, Iida K, Ohnishi K, Hori S, Morizawa Y, Itami Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Shimada K, Konishi N, Tanaka N, Fujimoto K.
Int J Mol Sci 2017 Oct 19; 18(10): 2186.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器病態機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年9月8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

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員（指導教員）

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本 清秀