

# 後藤圭佑 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久  
副主査 岡 田 太  
同 藤 原 義 之

## 主論文

The impact of AMIGO2 on prognosis and hepatic metastasis in gastric cancer patients

(胃癌患者におけるAMIGO2の予後および肝転移に及ぼす影響について)

(著者：後藤圭佑、森本昌樹、尾崎充彦、谷尾彬充、井筒瑠奈、藤原義之、岡田太)

令和4年 BMC Cancer 22巻 280

## 参考論文

1. Inflammation-related carcinogenesis: Lessons from animal models to clinical aspects

(炎症関連発がん：動物モデルから臨床への教訓)

(著者：岡田太、井筒瑠奈、後藤圭佑、尾崎充彦)

令和3年 Cancers 13巻 921

2. Establishment of an antibody specific for AMIGO2 improves immunohistochemical evaluation of liver metastases and clinical outcomes in patients with colorectal cancer

(AMIGO2特異的抗体の確立による大腸癌患者における肝転移の免疫組織化学的評価と臨床転帰の改善)

(著者：後藤圭佑、尾崎充彦、井筒瑠奈、田中博志、佐々木諒、谷尾彬充、  
里深博幸、香月康宏、山本学、久郷裕之、井藤久雄、押村光雄、藤原義之、  
岡田太)

令和4年 Diagnostic Pathology 17巻 16

3. Surgical administration of indocyanine green in hepatectomy for improved bile leakage detection

(肝切除術におけるインドシアニングリーンの外科学的投与による胆汁漏検出の改善)

(著者：花木武彦、後藤圭佑、森本昌樹、村上裕樹、松永知之、山本学、徳安成郎、坂本照尚、長谷川利路、藤原義之)

令和4年 ANTICANCER RESEARCH 42巻 4787頁～4793頁

# 学 位 論 文 要 旨

The impact of AMIG02 on prognosis and hepatic metastasis in gastric cancer patients

(胃癌患者におけるAMIG02の予後および肝転移に及ぼす影響について)

胃癌は最も一般的な悪性腫瘍の一つであり、肝臓は胃癌の血行性転移の最も多い臓器である。AMIG02はI型膜貫通タンパク質であり、腫瘍の細胞接着に関与しているとされているが、胃癌におけるその機序はまだ不明である。本研究ではAMIG02の発現と種々の転移や臨床転帰との関係を調べるために、ヒトAMIG02に対する特異的モノクローナル抗体 (rTNK1A0012a) を用いて胃癌組織における蛋白発現を確認し以下の検討を行った。

## 方 法

本研究は胃癌手術を受けた128名の患者の手術検体を対象に、独自に作製したヒトAMIG02に対する特異的モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的にAMIG02の発現を解析し、胃癌における種々の転移および臨床転帰との関係を統計解析によって評価した。

## 結 果

染色頻度70%をカットオフ値として対象を高発現群と低発現群に分けた。これに基づき、AMIG02の高発現群は22.7% (29/128) の検体で認められた。AMIG02発現と胃癌患者の臨床病理学的特徴との関係を解析するとAMIG02の発現は、男性患者 ( $p=0.047$ ) および尿管侵襲を有する患者 ( $p=0.013$ ) で有意に高かった。さらにAMIG02発現と胃癌患者の予後との関係をKaplan-Meier曲線、log-rank検定で解析したところ、AMIG02高発現群は、低発現群に比して、全生存期間 (OS ;  $p=0.004$ ) および疾患特異的生存期間 (DSS ;  $p<0.001$ ) が不良であった。また、Cox比例ハザードモデルでは、AMIG02高発現群がOSと有意に関連していた (ハザード比 [HR] : 2.383 ; 95%信頼区間 [CI] : 1.316-4.314 ;  $p = 0.004$ )。また、胃癌患者におけるAMIG02の発現が転移部位との関係を解析すると肝転移 ( $p=0.006$ ) と腹膜播種 ( $p=0.047$ ) の発生率においてAMIG02高発現群の方が低発現群より高かった。さらに胃癌患者における肝転移のリスク因子をロジスティック回帰分析すると、AMIG02高発現群は肝転移と有意に関連していた (オッズ比[OR] : 4.308 ; 95% CI : 1.212-15.314 ;  $p = 0.024$ )。同様に胃癌患者における腹膜播種リスク因子のロジスティック回帰分析を行ったが、AMIG02高発現と腹膜播種頻度に有意差は認められなかった (OR :

3.082; 95% CI: 0.942-10.085;  $p = 0.063$ )。免疫組織化学的解析により、AMIG02の発現は胃癌患者のOS、DSS、および肝転移の独立した予後因子であることが明らかになった。

## 考 察

現在までに、腫瘍組織におけるAMIG02免疫染色の報告は、ヒトメラノーマと我々の先行研究である大腸癌2編と本研究の4編のみである。消化器腫瘍は他の悪性腫瘍に比べて肝転移を形成しやすく、特に結腸癌は直腸癌に比べて門脈還流を経て肝臓に転移する頻度が高い傾向がある。胃癌では門脈還流にもかかわらず、肝転移の頻度は結腸癌よりも低い、肝転移を有する胃癌患者の予後はより不良である。そのため、胃癌における肝転移の基礎的なメカニズムを理解し、肝転移有無をどのように予測し、治療するかが重要である。本研究では、胃癌組織におけるAMIG02発現が全生存率の独立した予後因子であることを明らかにした。また、AMIG02の高発現は、胃癌患者の肝転移と有意に関連していることが分かった。この結果は、AMIG02を高発現する腫瘍細胞が肝血管内皮との特異的な接着を増加させるという先行研究の結果、およびAMIG02高発現の大腸癌患者における肝転移との有意な相関とも一致している。胃癌の腹膜播種については単変量解析では有意差があったが、多変量解析では有意差がなかったため、本研究では独立した予後因子ではないことに留意する必要がある。しかし、カドヘリンなどの他の因子が腹膜播種と複雑に関係している可能性があり、AMIG02が腹膜播種に関与している可能性は残されている。統計解析により、AMIG02発現は胃癌患者のOSおよびDSSの両方と有意な相関があることが明らかになった。以上のことから、AMIG02の発現は肝転移の可能性を高め、胃癌患者の予後を悪化させる可能性がある。近年、胃癌の新たなバイオマーカーとしてリキッドバイオプシー等の研究が盛んであるが、免疫組織化学的解析は癌の進行、浸潤、および様々な腫瘍の特性を分析するために依然として不可欠である。

## 結 論

本研究はAMIG02が胃癌組織で高発現を示し、肝転移と相関することを明らかにした。また、免疫組織化学的にAMIG02の発現度で胃癌患者の予後を予測できることを初めて明らかにした。胃癌におけるAMIG02の発現度は患者の予後および肝転移の発生を予測するのに有用でAMIG02は胃癌の新規バイオマーカーとなる可能性がある。