HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	DJ-1の浸潤性胆管癌に対するバイオマーカーとしての有効性に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田畑, 佑希子
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13290号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/71884
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2425
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yukiko_Tabata_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　田畑　佑希子

	主査	教授	武冨　紹信
審査担当者	副査	教授	近藤　　亨
	副査	教授	佐邊　壽孝
	副査	教授	坂本　直哉

学 位 論 文 題 名

DJ-1 の浸潤性胆管癌に対するバイオマーカーとしての有効性に関する検討

(DJ-1 is a useful biomarker for invasive extrahepatic cholangiocarcinoma)

本研究では、DJ-1 蛋白の浸潤性肝外胆管における発現について検索し、新規バイオマーカーとして有用であるかを検討した。検討①として、肝外胆管癌に対する手術検体より得られた浸潤性胆管癌組織と非腫瘍性胆管上皮を用いて tissue micro array を作製後、免疫組織化学染色により DJ-1 蛋白の発現頻度を評価し、臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。検討②として、血清中の DJ-1 蛋白について、浸潤性肝外胆管癌患者の術前採血より得られた血清を用いて測定し、健常者との比較を行った。検討①により、非腫瘍性上皮と比較して浸潤癌組織の細胞質における DJ-1 蛋白の発現頻度が高値であることが示された。また、癌組織での DJ-1 発現と予後との検討では、細胞質での DJ-1 低発現が予後不良因子であった。検討②より、血清 DJ-1 蛋白値は、肝外胆管癌患者と健常者との間に差は認めなかったが、患者群のうちリンパ節もしくは遠隔他臓器に転移を有する患者で転移のない担癌患者よりも血清 DJ-1 が高値となる傾向があった。また、過去の乳癌に関する報告では悪性度の高い腫瘍で DJ-1 蛋白が多く分泌されている事が示唆されており、肝外胆管癌においても悪性度の高い腫瘍で DJ-1 蛋白が細胞外に分泌され、その結果 DJ-1 低発現かつ血清 DJ-1 高値となっている可能性が推測された。これまで DJ-1 蛋白と肝外胆管癌の関連についての報告はなく、本研究により浸潤性肝外胆管癌患者の腫瘍組織と血清での DJ-1 発現が明らかになり、予後との関連が示唆された。

審査にあたり、副査の近藤亨教授より、DJ-1 が細胞質に存在しないことが予後不良と関連があるという結果について、DJ-1 が持つ抗アポトーシス機能は細胞質以外でどのように働いていると考えられるかとの質問があった。申請者はこれまで報告されている DJ-1 悪性腫瘍に関わる機能は非常に多彩であるが、本研究ではそれらの機能と DJ-1 の局在の関連については明らかにされなかったこと、また、他の癌腫で DJ-1 との関連がある因子との相関についての検討が必要と考えていると回答した。副査の佐邊壽孝教授より、手術検体と血清の検討を行った症例群が異なる理由について質問があった。申請者は、tissue micro array 作製の際に予後の情報が得られることを

優先し、術後 5 年以上経過した症例を対象としたため、血清の検討を行った症例と手術時期が異なると回答した。副査の坂本直哉教授より、血清 DJ-1 値は分泌ではなく腫瘍崩壊によって上昇する可能性が考えられるが、術前治療を施行された症例が含まれていたか、また手術前後で血清 DJ-1 値の変化がなかったか質問があった。これに対して申請者は、術前治療を施行された症例はなく、化学療法や放射線療法の影響は受けていないこと、および手術直前に採血され保存されていた血清のみで検討しており、同一患者での経時的変化は評価していないことを回答した。また、腫瘍崩壊だけでなく、腫瘍量の多寡が血清 DJ-1 値に影響する可能性も否定できないため、この点は本研究の限界であるとの見解を述べた。主査の武冨紹信教授より、2 種の抗 DJ-1 抗体のうち臨床検体での検討に用いていなかった抗体の方がより特異的に結合している可能性がないか、また、DJ-1 の働きや局在が報告されている組織や細胞株を用いて検証は行えないかとの質問があった。これに対して申請者は、2 種の抗 DJ-1 抗体の検出力の検証を行ったが、本研究では主に胆管癌由来細胞株を使用しており、今後はコントロールに使用する材料を増やして免疫組織化学染色の検証の精度を上げるべきであると回答した。

本研究では、浸潤性肝外胆管患者において癌組織での細胞質における DJ-1 低発現が術後予後不良の予測に、また血清 DJ-1 高値が転移の予測に有用である可能性が示唆された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。