



Title	肝外胆管癌におけるEpithelial Mesenchymal Transitionの臨床病理学的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	新田, 健雄
Description	配架番号 : 2126
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11602号
Issue Date	2014-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57762
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeo_Nitta_review.pdf, 審査の要旨



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 新田 健雄

	主査	准教授	神山	俊哉
審査担当者	副査	教授	平野	聡
	副査	教授	櫻木	範明
	副査	教授	山下	啓子

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌における Epithelial Mesenchymal Transition の臨床病理学的検討
(The clinicopathological study of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in
Extrahepatic Bile Duct Carcinoma)

本研究では、117 症例という多数例の肝外胆管癌手術検体を用いて、EMT 関連分子を対象とした免疫組織化学染色を網羅的に行うことで、肝外胆管癌の腫瘍組織における EMT の発現状況を解析し、その臨床病理学的意義の検討を行った。その結果、E-cadherin, N-cadherin, S100A4 の 3 種類の EMT 関連蛋白質、および Cadherin switch が肝外胆管癌切除患者の予後を予測する独立した指標となりうることを明らかにした。これらの結果は、肝外胆管癌術後患者において、術後補助療法の適否や術後サーベイランスの観点から有益な情報となり、また、肝外胆管癌の個別化治療の開発や症例層別化の発展にも寄与する可能性を秘めており、今後さらなる検討が必要と考えられた。

審査にあたり、まず副査の山下教授から、本研究の免疫染色のカットオフ値の算出法について、ROC 解析までおこなった手法は一般的なのかとの質問があり、申請者は過去の論文からは必ずしも一般的ではないが、報告としてはあると回答した。また、山下教授から、今回検討した EMT 蛋白の発現について背景因子との関係性の検討をおこなったかとの質問があり、申請者は本研究では行っておらず、さらなる解析項目として検討すると回答した。次に副査の櫻木教授からは、胆管癌の術後補助療法について一般的に投与されるレジメは何か、そしてその奏効率はどれくらいかの質問があり、申請者は胆管癌切除症例に対するエビデンスのある術後補助療法はないのが現状で、臨床試験の段階であること、仮に当科で切除症例に対して術後補助療法を行うとすると切除断端陽性のような特殊な状況で、その場合は膵癌のレジメにのっとって S-1 の半年内服とするのが一般的であること、また、術後補助療法の奏効率については、切除不能胆管癌に関していうと欧州からの報告で 81.4%とのデータが報告されていると回答した。また、櫻木教授から、最近婦人科領域の癌腫において E-cadherin mutation に関する論文が発表されてきているが、胆管癌においてそのような報告はあるかとの質問があり、申請者は胆管癌は希少癌腫であり vitro の実験報告も少なく、把握している範囲で E-cadherin mutation の論文はなかったと回答した。

また、櫻木教授から、EMT は腫瘍の浸潤に関する現象であり、直感的な印象として腫瘍先進部での発現が強い、ないしは、先進部の低分化な腫瘍成分（たとえば、個細胞性に浸潤する形態）において EMT マーカーの発現が強くでるのではないかとの質問があり、申請者は whole section の検討では先進部も腫瘍内部も EMT マーカーの染色性に偏りは認められなかったが、先進部の低分化な腫瘍成分に関して症例を抽出してサブ解析として EMT マーカーの発現の程度をみることは本研究のさらなる検討課題となりうると回答した。また、櫻木教授から、胆管癌は局所浸潤が強くでると聞いており、血管合併切除もそれなりの症例数で認められるはずだが、血管合併切除は胆管癌切除患者の予後因子とはならなかったのかとの質問があり、申請者は今回の解析では血管合併切除は予後因子として検出されなかったと回答した。次に副査の平野教授からは、免疫染色の評価法として、なぜ今回のような複雑なアルゴリズムを用いようとしたのかとの質問があり、申請者は腫瘍の染色強度とその割合を正確に解析に反映させるために ROC 解析まで用いたアルゴリズムを採用したと回答した。また、平野教授から、単変量解析で有意差のあった E-cadherin と N-cadherin は同じく単変量解析で有意差のあったリンパ節転移と交絡するのかなとの質問があり、申請者は cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析からはそれぞれが独立した予後規定因子であることがわかり、これらの因子は交絡していないと回答した。また、平野教授から、今回検討した 5 種類の EMT 誘導転写因子はいずれも予後因子としてならなかった理由は何かなとの質問があり、申請者は確かに予後因子としては検出されなかったが、サブ解析としてこれらの EMT 誘導転写因子の発現とその下流シグナルの蛋白である E-cadherin、N-cadherin の発現には統計学的有意な関係性があり、胆管癌に関しては転写因子は直接的に予後因子となるのではなく下流の EMT 蛋白に働きかけることでその悪性度を調節している可能性があるという回答した。最後に主査の神山准教授からは、観察期間が 0 か月の症例が含まれており、これはすなわち癌死ではなく術後合併症死も含まれていることになる、EMT は癌の浸潤転移に関する現象であり、その解析対象としてはやはり癌死をエンドポイントとして検討とすべきではないかとの質問があり、申請者は確かに本研究は overall survival での検討であり、EMT という腫瘍学的現象をより正確に把握するためには disease specific survival での検討も加えるべきであったと回答した。また、神山准教授から、カドヘリンスイッチの予後解析について、E-cadherin と N-cadherin の発現のパターンによって 3 つに分類して予後解析を行っているが、このうちの B 群すなわち、E-cadherin の発現の低下 (Low expression 群)、ないしは、N-cadherin の発現増強 (High expression 群) のいずれかを認める群についてはさらに症例を 2 群にわけて検討を行った方が cadherin 発現の腫瘍学的意義をさらに追及できる点でよかったのではないかとの質問があり、申請者は確かに B 群は EMT が中途半端な状態で生じている、いわゆる partial EMT の状態であり、この partial EMT の腫瘍学的意義を考える上でも B 群をさらに 2 群に split させることはさらなる検討課題として挙げられると回答した。

この論文は、肝胆膵外科領域において高く評価され、今後の肝外胆管癌の個別化治療の開発や症例層別化の悪性度評価の指標として期待される。

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。