



Title	肝内胆管癌における上皮間葉転換に関する分子の発現と臨床病理学的研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	寺下, 勝巳
Description	配架番号 : 2160
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11678号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58949
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Katsumi_Terashita_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 寺下 勝巳

	主査	准教授	神山 俊哉
審査担当者	副査	教授	秋田 弘俊
	副査	教授	山下 啓子
	副査	教授	櫻木 範明

学 位 論 文 題 名

肝内胆管癌における上皮間葉転換に関する分子の発現と臨床病理学的研究
(Studies on EMT-related molecules in intrahepatic cholangiocarcinoma.)

審査にあたり副査の秋田弘俊教授から、肝内胆管癌における ZEB1 等のバイオマーカーの発現についての研究だったが、まず症例数の妥当性についての質問があり、申請者は症例数の妥当性については、統計学的な視点からを評価していないことを説明した。また、生存期間に関与する多変量解析に ZEB1 が抽出されないことについて検討の方法に質問があった。それに対し申請者は、ZEB1 高発現群が K-M 法で有意に予後不良にもかかわらず抽出されなかったことは、関連性の強い因子が他に多数あることが原因の一つと回答した。さらに、バイオマーカーを同定することについて今後は何に結びつけることができるかとの質問があった。それに対し、申請者は分子標的剤の開発や予後評価の指標として役立つ可能性について回答した。

副査の櫻木範明教授から、学位論文では claudin-1 のデータの記載があるが、発表では除外されていることの質問があった。それに対し申請者は、claudin-1 は様々な癌腫で研究、報告されているが、機序、働きについては不明確なところが多く、まだはっきりしていない。今回の研究でははっきり明確にしていくことも目的であったが、統計学的に優位な結果は一つも得られなかったためスライドでは簡単に述べる程度に留めたと回答した。また櫻木範明教授から、幹細胞マーカーの CD44 と EMT との関係について質問があった。それに対し申請者は、CD44 は幹細胞マーカーの一つであり今回の研究でも EMT とは直接の関連性はないとの結果であった。しかし乳癌の論文の報告で、遠隔転移や浸潤した腫瘍細胞には

有意に CD44 が発現しているとの報告があることから部分的に関連があることが示唆されており更なる検討が必要と回答した。

副査の山下啓子教授から、論文内で記載されている腫瘍形態の違いについて質問があった。それに対し申請者は、腫瘍形態には腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型があり、比較的予後不良の経過を示すものは胆管浸潤型>腫瘍形成型>胆管発育型であるが、スライドで除外した理由として分子との関連性について乏しかったためと回答した。山下啓子教授から、それぞれの分子、特に ZEB1 と CD44 の二群化の方法について質問があった。山下教授は二群化の方法は連続変数ではない score の集団を median で分けるより、Mann-Whitney 検定で検討することを質問された。それに対し申請者は、検討したいと回答した。

最後に主査の神山俊哉准教授から、EMT 関連の代表的マーカーである N-cadherin の検討について質問があった。それに対し申請者は、N-cadherin も重要な EMT 関連マーカーと当初から認識し今回の研究でも他の分子と同様に検討したが、他の上皮性悪性腫瘍機序や働きについて多臓器癌腫を用いた先行論文とは逆の結果が出た。E-cadherin と共に N-cadherin は正常肝細胞に発現していることが、他の上皮癌と違う結果となっている可能性が考えられた。興味深い結果であるが、先行論文とは異なった結果であるため PCR や western blood などによる別のアプローチを検討したり、さらに症例数を増やす必要があると考え今回の論文やスライドには載せなかったと回答した。さらに、神山俊哉教授から、ZEB1 をノックダウンした cell line を増殖能、浸潤能について検討しないのかと質問があった。それに対し申請者は、今回ノックダウンには一過性に作用する siRNA を用いており、増殖能、浸潤能を評価するには恒常性に作用する shRNA を用いることで検討することができると思われる。しかし、stable cell line を作るには 1~2 か月かかるのもうしばらく時間を要すると回答した。

この論文は、肝内胆管癌という比較的稀な腫瘍を先行論文にはない大多数を用いた検討であり、2014 年肝臓総会の肝内胆管癌部門の発表でも高く評価され、今後は統計学的分析を再検討する、症例数を増やす、他のアプローチで分子評価を検討することで更なる分子解析が可能になることが期待される。

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断した。