HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵癌の間質における癌関連線維芽細胞マーカーの発現状況と臨床病理学的因子の関連に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	佐藤, 大介
Description	配架番号：2349
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12935号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68600
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Sato_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　佐藤　大介

審査担当者
主査　教授　近藤　　亨
副査　教授　武冨　紹信
副査　教授　坂本　直哉
副査　教授　田中　伸哉

学 位 論 文 題 名

膵癌の間質における癌関連線維芽細胞マーカーの発現状況と臨床病理学的因子の関連に関する研究
(Studies on relationship between stromal expression of cancer associated fibroblast markers and clinicopathological features of pancreatic cancer)

本学位論文は、膵癌における CAF マーカーpalladin の発現と予後との相関、化学療法施行による CAF の変化を報告したものである。まず、術前未治療膵癌切除検体の TMA（tissue micro array）を用い CAF マーカーによる免疫組織学的（IHC）解析を行い、間質の palladin 発現が独立した予後因子であることを証明した。次に、化学療法施行後の切除症例を中心に IHC 解析を行い、palladin 発現頻度は化学療法後に低下するが、その発現は化学療法後膵癌の予後不良因子となることを証明した。本研究は、新たな膵癌予後因子として palladin を同定すると共に化学療法後膵癌を CAF の観点から評価する有効性を示した。

審査にあたり、まず副査の武富紹信教授より IHC 評価方法と、同一症例内の染色性の差異について質問があり、申請者は腫瘍胞巣を除いた領域で目視により染色領域を測定したこと、部位による染色性の差異が組織型の違いとも関連して認められたことを回答した。それに対し、今後の課題として組織型と palladin 発現の関連検討について助言があった。続けて、化学療法後症例について palladin 染色強度の変化、化学療法前生検検体を用いた比較の可否、術前化学療法の適応、palladin 陽性群の術前治療内容について順に質問があった。それに対し申請者は化学療法後に染色強度も低下すること、生検未施行の症例が多く困難であったこと、他院での治療例も多く適応は一定していないこと、術前治療内容に偏りはなかったことを回答した。さらに、膵癌以外での palladin 発現と、palladin 発現が腫瘍促進に働くメカニズムについて質問があった。申請者は文献的考察に基づき、他癌種における palladin 発現と palladin 発現 CAF による腫瘍細胞の誘導について回答した。続いて副査の坂本直哉教授より、palladin 発現の有無が癌の特性と治療反応性どちらに由来するか質問があり、申請者は双方の要素が考えられると回答した。それに対して、TMA 解析において術後治療の有無によるサブ解析が有益である可能性について助言があった。また、個々の CAF における palladin 発現有無が分かれる理由について質問があり、申請者は文献的にも解析は行われておらず今後の課題であると回答した。同教授からは、切除不能

例も含めたより広い症例群での検証について助言があった。副査の田中伸哉教授からは、まず他のデータベースを使用した検証と IHC での陽性コントロール設定について助言があった。続けて palladin 染色強度について質問があり、申請者は染色強度も染色面積と並行して差異が認められたが、強度も含めたスコアリングは評価の一貫性に難があり採用しなかったと回答した。また、化学療法後の腫瘍の縮小と palladin 発現変化の相関、対象症例の遺伝子変異や背景病変の解析ついて質問があり、申請者は画像での縮小率定量化が難しく行えなかったこと、症例の遺伝子解析までは踏み込めておらず、また、明らかな IPMN 症例は除いていることを回答した。さらに、palladin の分子メカニズムについて質問があり、申請者は未だ不明な点が多く今後の検討課題であると回答した。最後に主査の近藤亨教授より、使用された抗 palladin 抗体について、標識するサブタイプ、抗体の認識領域、CAF 以外への反応について質問があった。申請者は文献的考察も交え、一定の palladin isoform を識別する抗体であるが CAF 以外への反応は否定できないと回答した。さらに、palladin 発現 CAF が腫瘍抑制に働く可能性について質問があり、申請者はこれまで腫瘍促進的な機能のみが報告されているが、抑制的機能の有無については検証されていないと回答した。続けて、化学療法後の palladin 発現低下は存在した CAF の障害か新たな CAF 誘導の障害いずれによるものか質問があり、申請者は前者が主体と思われるが後者の関与については今後の検討課題であると回答した。

いずれの研究内容に対する質問に対しても、申請者はその主旨を的確に理解し、文献的考察を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、研究結果の応用について自らの考えを示すことができた。

この論文は、膵癌の新規の予後予測バイオマーカーとなる分子を提唱するとともに、その化学療法後膵癌の観察における有用性をも示唆するものであり、今後の膵癌治療戦略における指標の一つとなることが期待された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。