



Title	肝外胆管癌におけるtumor budding grade と臨床病理学的因子・予後・EMT関連タンパク発現に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	荻野, 真理子
Description	配架番号 : 2511
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14048号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77936
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mariko_Ogino_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 荻野 真理子

審査担当者	主査	教授	武富	紹信
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	教授	松野	吉宏
	副査	教授	近藤	亨

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌における tumor budding grade と臨床病理学的因子・予後・EMT 関連タンパク
発現に関する検討
(Impact of Tumor Budding Grade in Patients Who Underwent Surgical Resection for Extrahepatic
Cholangiocarcinoma)

本研究は、予後不良な消化器悪性腫瘍の 1 つである肝外胆管癌において、tumor budding の臨床病理学的因子、術後予後に対する影響を検討するとともに、tumor budding と上皮間葉転換 (EMT) の関連を免疫組織化学的手法を用いて検討したものである。

審査にあたり、まず副査の田中伸哉教授から、胆道癌に関しては 2015 年にゲノム解析の代表的論文 Nakamura, H. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. Nat Genet. 2015;47(9):1003-10 が発表されており、胆道癌の研究を行う上では背景として触れ、引用すべきであると指摘があった。また、tumor budding と EMT の関連については主に大腸癌において様々な研究が行われているが結論は出ているか、まだ議論されている途上であるならばそれを示す文献引用を追加すべきであると指摘があった。上記の胆道癌ゲノム解析により、今後、特定の遺伝子変異や免疫チェックポイント分子をターゲットとした治療の実現が求められると考える。申請者はその研究内容を本研究の背景として追記することとした。また、tumor budding と EMT の関連については過去に複数の報告があるが、両者の強い関連性を支持する報告がある一方、両者の関連は弱いと論じる報告も存在し、まだ結論には至っていないということを回答し、これを示す文献の引用を追加することとした。また、生存率を分かť tumor buds 数のカットオフポイントの決定方法として用いた再帰分割分析法は、他にどのような例で使用されているかという質問があった。申請者は、胆道癌の所属リンパ節転移個数と術後生存率の解析で過去の報告で使用されており、これを参考にしたことを回答した。

副査の松野吉宏教授からは、今回の研究では腫瘍先進部における tumor budding の検討であったが、腫瘍中心部における評価は行ったのか、また行ったのであればどのような結果であったかについて質問があった。また免疫組織化学的検討は腫瘍の中心部ではどのような結果が得られたかについて質問があった。申請者は、腫瘍中心部においても tumor

buds 数の測定を行っており、その目的としては胆管生検検体における tumor budding の評価に応用可能であるかを検討するためであったと回答した。結果としては、腫瘍中心部においても tumor buds 数の多さがリンパ節転移の存在と関連している傾向はあったが有意差は得られなかったことを回答した。また免疫組織化学的検討については、組織マイクロアレイ (TMA) の腫瘍中心部のコアも全ての症例で観察していることを回答した。結果は、E-cadherin は全ての症例で腫瘍中心部で陽性であったこと、vimentin は腫瘍中心部でも陽性を示す症例も存在し、リンパ節転移などの臨床病理学的因子と関連している傾向はあったが、症例数が少数であったため、統計学的に有意な結果は得られなかったと回答した。

副査の近藤亨教授からは、コントロールとして正常胆管上皮を挙げているが、健常者の胆管上皮で染色態度を確認しているかについて質問があった。また、免疫組織化学的所見の評価手法に用いた H score について E-cadherin、vimentin 各々の染色強度の代表写真を図として示すべきであると指摘があった。申請者は、コントロールについては本研究ではすべて担癌患者の組織を研究材料としているため、コントロールの正常胆管上皮も担癌患者における非癌部の上皮組織であることを回答した。今後、他の EMT 関連マーカーの染色を追加していく際には、健常者の正常胆管上皮をコントロールとして染色性の検討をすべきであるとする。免疫染色強度の代表写真に関しては、論文の研究結果の項に図を追加して示すこととした。

主査の武冨紹信教授からは、tumor buds の判別に用いたパンサイトケラチンの免疫染色を全組織切片の免疫染色標本ではなく、TMA で行ったのはなぜかという質問を受けた。申請者は、TMA 作製の利点として、多数の標本を同時に染色することの効率性と、切片ごとの染色条件の差異が最小限となることを挙げ、HE 染色全組織切片上で tumor budding grade が最大の領域を TMA 作製時に腫瘍先進部のコアとして選択しているため、HE 染色全組織切片における tumor buds 数の測定とパンサイトケラチン染色 TMA 標本における tumor buds 数の測定は同一の領域を見ており、比較が可能と考えると回答した。また、tumor budding grade 設定のための、術後生存率を分かť tumor buds 数のカットオフ値の決定法として用いた再帰分割分析法に関して、論文中にその説明が不足していると指摘を受けた。再帰分割分析法は、生存解析ログランク検定の統計量 χ^2 値が有意かつ最大となる測定値をカットオフ値として採用していく方法であると回答した上で、それを可視化した図を論文に追加して示すこととした。

この論文は、tumor budding grade が肝外胆管癌における新規の形態学的予後因子として有望であり、かつ EMT との関連が示した点において高く評価された。

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）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。