



Title	根治切除不能な進行/再発膀胱癌に対する全身化学療法/化学放射線療法の効果予測因子としてのSLFN11の有 用性に関する後方視的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 越晶
Description	配架番号 : 2939
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16548号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95844
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Takeaki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 中村 昶晶

学 位 論 文 題 名

根治切除不能な進行/再発膵癌に対する全身化学療法/化学放射線療法の効果予測因子としての
SLFN11 の有用性に関する後方視的検討

(Retrospective study on the utility of SLFN11 as a predictive factor for the efficacy of systemic chemotherapy/chemoradiotherapy in unresectable advanced/recurrent pancreatic cancer)

【背景と目的】

膵癌は非常に予後が不良であり、個別化された治療法の開発が求められている。特に、膵癌の異なるサブタイプに対する治療効果を明らかにし、予後を予測するバイオマーカーの探索が重要である。SLFN11 は、他の癌種において DNA 障害型抗癌剤の治療効果と関連することが報告されており、膵癌においてもその予後予測因子としての有用性が期待されている。本研究の目的は、膵癌における SLFN11 の発現の有用性を免疫染色（IHC）によって評価し、膵癌患者の予後や治療効果との関連性を検討することである。また、GATA6 および CK5/6 の免疫染色を用いて膵癌患者をサブグループに分類し、それぞれのサブタイプにおける予後の違いを明らかにすることを目指した。

【対象と方法】

第一章：SLFN11 の検討

本研究の第一章では、膵癌の局所進行例および転移例を含む 152 例を対象とし、SLFN11 の発現を免疫染色（IHC）によって評価した。局所進行例 58 例、転移例 94 例の患者から採取した組織サンプルを用い、主に FNA（細針吸引生検）で採取された限られた量の組織を評価対象とした。SLFN11 の発現レベルは H-Score を用いて定量化し、各サンプルの無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）との関連を解析した。また、GEM-based 療法および三剤併用療法を行った患者における SLFN11 の発現が治療効果に与える影響も検討した。

第二章：GATA6 および CK5/6 によるサブグループ分類と SLFN11 の検討

膵癌患者を GATA6 および CK5/6 の免疫染色を用いて classical type、basal-like type、transitional type の 3 つのサブグループに分類した。GATA6 および CK5/6 の IHC により各サブグループを定義し、SLFN11 の発現をそれぞれのサブグループ内で評価した。H-Score を用いて各タンパク質の発現を定量化し、サブグループ間での無増悪生存期間および全生存期間を比較した。また、SLFN11 発現の有無が各サブグループにおける治療効果や予後に与える影響についても検討した。

【結果】

第一章：SLFN11 の検討

SLFN11 の発現に関しては、局所進行例および転移例の膵癌患者 152 例において、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）との間に有意な関連性は確認されなかった。具体的には、SLFN11 の発現が陽性である患者群と陰性である患者群の間で PFS および OS に有意差は認められなかった。GEM-based 療法および三剤併用療法を行った患者においても、SLFN11 の発現と治療効果の関連性は確認されず、SLFN11 は膵癌における予後予測因子としての有用性を示さなかった。また、FNA で採取された少量の組織サンプルにおいても IHC を用いた評価が可能であり、SLFN11 発現の評価手法として実用的であることが示唆された。

第二章：GATA6 および CK5/6 によるサブグループ分類と SLFN11 の検討

GATA6 と CK5/6 を用いたサブグループ分類において、classical type は他のサブグループと比較して PFS および OS が良好である傾向が確認された。特に、全症例および GEM-based 療法群において、classical type が他のサブグループに比べて有意に良好な予後を示した。具体的には、classical type は basal-like type と比較して有意に良好な PFS (HR 0.54, 95% C.I. 0.31-0.95, $p = 0.03$) および OS (HR 0.51, 95% C.I. 0.29-0.89, $p = 0.02$) を示した。また、transitional type と比較しても良好な傾向が見られた (PFS: HR 0.63, 95% C.I. 0.38-1.03, $p = 0.05$; OS: HR 0.61, 95% C.I. 0.37-1.01, $p = 0.05$)。

一方で、SLFN11 の発現に関しては、各サブグループにおける PFS および OS との間に有意な関連性は確認されなかった。SLFN11 発現の有無による治療効果や生存期間の違いは明らかにならず、SLFN11 は膵癌の各サブグループにおいても予後予測因子としての有用性を示さなかった。

【考察】

本研究では、GATA6 と CK5/6 を用いた免疫染色により、膵癌のサブグループ分類が予後予測において有用であることが示された。特に、classical type が良好な予後を示すことから、この分類が治療選択の指標として利用可能であると考えられる。IHC によるサブグループ解析は、RNA 解析のように多量の組織を必要とせず、FNA で得られる少量の組織でも評価が可能であるため、臨床現場での実用性が高いと考えられる。また、膵癌患者に対する個別化治療の一助となり得る可能性が示唆される。

一方で、SLFN11 の発現は膵癌における予後予測因子としての有用性を示さず、膵癌における特異的な役割は限定的である可能性が示唆された。この結果は、SLFN11 が他の癌種では予後予測因子として機能するものの、膵癌においてはその役割が異なる可能性を示している。また、SLFN11 の発現が治療効果に与える影響については、さらなる検討が必要であり、特に膵癌の遺伝的背景や他の治療因子との相互作用を評価することが重要である。

【結論】

本研究は、GATA6 および CK5/6 の免疫染色を用いたサブグループ分類が膵癌患者の予後予測において有用であることを示した。特に、classical type が良好な予後を示し、この分類が治療戦略の決定に有用である可能性が示唆された。一方で、SLFN11 の発現は膵癌における予後や治療効果との有意な関連を示さなかった。これにより、SLFN11 は膵癌の予後予測因子としては限定的であることが示唆された。今後の研究では、GATA6 と CK5/6 を基にしたサブグループ分類をさらに発展させ、治療効果の予測や個別化医療への応用を目指す必要がある。また、SLFN11 以外の予後予測因子の探索が重要であり、膵癌に特化した新たなバイオマーカーの発見が期待される。加えて、膵癌患者における SLFN11 発現の意義をより深く理解するために、遺伝的背景や他の治療因子との相互作用を評価するさらなる研究が必要である。