

学位論文審査の概要

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。

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が一般的かとの質問があり、申請者は過去の論文からは報告としてはあると回答した。また、EMT 蛋白質の発現と背景因子の関係性の検討について質問があり、申請者は本研究では行っていないと回答した。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レジメと奏効率の質問があり、申請者は切除断端陽性のような特殊な状況で膵癌のレジメにのっとして S-1 の半年内服とするのが一般的であること、また、奏効率は切除不能胆管癌に関して 81.4%と回答した。また、先進部の腫瘍成分において EMT 蛋白質発現の質問があり、申請者はさらなる検討課題となりうると回答した。次に副査の平野教授からは、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質である 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 蛋白質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かと回答した。最後に主査の神山准教授からは、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。

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。