

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	12D701	氏名	浅野 栄介
論文題目	Phenotypic characterization and clinical outcome in ampullary adenocarcinoma		
<p>(論文要旨)</p> <p>背景： 十二指腸乳頭部癌は、比較的稀な疾患であり、消化管悪性腫瘍の0.2-0.5%とされているが、近年増加傾向である。十二指腸乳頭部は近傍に十二指腸、胆管、膵管の3つの上皮が存在している解剖学的に複雑な部位であり、十二指腸乳頭部癌の臨床的な解釈を困難にしている。 十二指腸乳頭部癌は腸型と胆膵型の2つのサブタイプに分類される。腸型に比較して胆膵型が一般的に予後不良とされているが、それらの免疫組織化学的、遺伝学的な特徴についてははっきりしていない。またそれらが混在する場合もある。 この研究は、四国4大学多施設共同研究として、十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的特徴、予後、組織学的サブタイプに関連した免疫組織化学的、また遺伝子学的特徴を評価することを目的とした。</p> <p>方法： 四国4大学病院において、十二指腸乳頭部癌に対して、根治切除術が施行された69例を対象に検討した。組織学的サブタイプを評価するために、2人の病理医がそれぞれ独立にHE染色から腸型と胆膵型に分類し、両成分がそれぞれ20%以上存在するものは、混合型とした。免疫組織化学的評価として、CK7、CK20、CDX2、MUC1、MUC2、p53、p16、SMAD4、βカテニンを評価した。遺伝学的評価として、KRAS (codon12, 13)、BRAF (codon600)、GNAS (codon201)の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンシング法で評価した。</p> <p>結果： 69例のうち、腸型は35例(50.7%)、胆膵型は15例(21.7%)、混合型は11例(15.9%)であり、残り8例は、評価が困難な分化度の低いもの(3例)、2人の病理医の意見の一致しなかったもの(5例)であった。 予後と関係のある項目として、単変量解析でサブタイプ、分化度、リンパ管浸潤、血管浸潤、神経周囲浸潤、膵浸潤、十二指腸浸潤、リンパ節転移、p53の異常の有無が挙げられたが、多変量解析では有意なものはなかった。 免疫組織化学的、遺伝学的評価と臨床病理学的評価との関係については、 MUC1が分化度、リンパ管浸潤、十二指腸浸潤、膵浸潤、リンパ節転移、進行度 MUC2がリンパ管浸潤、神経周囲浸潤、膵浸潤、リンパ節転移 P16が腫瘍径 KRAS変異が腫瘍径、膵浸潤、 βカテニンが分化度 とそれぞれ有意な関連を認めた。 組織学的サブタイプと臨床病理学的、免疫組織化学的、遺伝学的評価との関係は、 分化度、リンパ管浸潤、神経周囲浸潤、膵浸潤、十二指腸浸潤、リンパ節転移、進行度、CK20、MUC1、βカテニンと有意な関連を認めた。 混合型は、腸型や胆膵型と比較して、βカテニンの異常が多かった。</p> <p>討論 サブタイプと有意な関連のある免疫組織学的評価として、CK20、CK7、CDX2、MUC1、MUC2などの報告</p>			

があるが、今研究では、これらは予後との関連は認めず、免疫組織化学的評価としては、p53のみが予後と有意な関係を認めた。また臨床病理学的因子と関係する免疫組織化学的評価として、p16やβカテニンも有意なマーカーとして挙げる事ができた。

サブタイプ分類において、混合型についてははっきりとした定義が定まっていない。両成分が10%以上混在するものとする報告もあれば、25%以上混在するものと報告するものもある。混合型に関する予後の報告も少ない。混合型の予後は腸型と胆膵型の間であるという報告もあれば、腸型に比べて予後不良であるが、胆膵型と同様であるという報告がある。今研究では胆膵型に比べても予後が悪い傾向があり、それに関連するマーカーとして、免疫組織化学的マーカーであるβカテニンの異常が関与している可能性が示唆された。

今研究は分子生物学的特徴が予後予測だけでなく、治療選択にも利用できる可能性を示唆した。今後、さらなる研究により、適切な補助療法を選択するためのバイオマーカーの研究が必要とされる。

掲 載 誌 名	Journal of Surgical Oncology			第 1 1 4 卷, 第 1 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2 0 1 6 年 7 月	出 版 社 (等) 名	Wiley Periodicals, Inc.	
Peer Review	有			

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。