

## 学位論文審査の結果の要旨

平成27年2月17日

審査委員	主査	上野 正穂 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	出口 一志 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	平野 勝也 <span style="float: right;">(印)</span>		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子腫瘍学
	学籍番号	07D738	氏名	橋本 希
論文題目	Immunohistochemically detected expression of p27(Kip1) and Skp2 predicts survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinomas.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>〔要旨〕</p> <p>【はじめに】</p> <p>肝内胆管癌は原発性肝癌の5~10%と比較的稀である。多くは進行癌で発見され、予後の悪い疾患であり、その予後因子についての報告が散見されているが、決定的な予後因子の確定は困難とされている。現在様々な悪性腫瘍で細胞周期シグナルが予後規定因子として報告されている。細胞周期シグナルのうち、p27<sup>Kip1</sup>はcyclin dependent kinase(CDK)インヒビターのCip/Kipグループに属し、サイクリンE/CDK2やサイクリンA/CDK2に負に働いて、細胞周期の中でもG1/S期での細胞周期を停止させる作用を持つ。近年の研究で様々な悪性腫瘍でこのp27<sup>Kip1</sup>の発現が減少しているものは予後が悪いことが分かってきた。しかし肝内胆管癌ではこのp27<sup>Kip1</sup>の発現と予後との相関性は一定の見解が得られていない。さらに、p27<sup>Kip1</sup>を制御する細胞周期シグナルが発見されており、その1つにS-phase kinase interacting protein-2 (Skp2)、もう1つにJun activation domain binding protein-1(Jab1)がある。数種の悪性腫瘍において、Skp2とJab1がp27<sup>Kip1</sup>と関連してその発現が過剰になっているとの報告があるが、肝内胆管癌におけるSkp2およびJab1の報告はみられていない。今回我々は、肝内胆管癌においてp27<sup>Kip1</sup>、Skp2およびJab1の発現と臨床病理学的因子との関係、そして予後を含めた検討と予後規定因子の検索を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>1998~2006年までに香川大学医学部附属病院、高知大学医学部附属病院、神戸大学医学部附属病院、香川県立中央病院、坂出市立病院、社会保険栗林病院で外科的切除された肝内胆管癌の74症例について検討を行った。肉眼的分類は腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型の3つのうち最も一般的な腫瘍形成型に限定して検討を行った。行われた手術は肝切除のみ、もしくは肝切除に加え肝外胆管切除、リンパ節郭清であり、術前に化学療法が行われていない症例を対象とした。各症例の標本で病理組織切片を作製し、これらの症例全てに、p27<sup>Kip1</sup>、Skp2、およびJab1での免疫組織学的検索を行った。少なくとも2000個の細胞が含まれる5視野において、浸潤しているリンパ球を陽性コントロールとし、labeling index (LI)を測定した。以前の報告を参考にカットオフ値を設定し(p27<sup>Kip1</sup>; 50%, Skp2; 15%, Jab1; 30%)、それぞれの発現を高発現群および低発現群の2群に分</p>				

けた。以上の免疫組織学的検討に、年齢、性別、腫瘍径、門脈浸潤の有無、肝内転移の有無、リンパ節転移の有無、組織学的分化度の臨床病理学的因子を加え統計学的検討を行った。

#### 【結果】

p27<sup>Kip1</sup>, Skp2 および Jab1 の発現と前述の臨床病理学的因子との関係の検討では、p27<sup>Kip1</sup> の低発現群とリンパ節転移の有無の間に有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められたが、その他の細胞周期シグナルと臨床病理学的因子の間に有意な相関は認められなかった。P27<sup>Kip1</sup>, Skp2 および Jab1 の発現と生存率との関係の検討では、検討の段階で43例が生存、31例が死亡であった。全体の生存率は1年; 67.6%、3年; 40.5%、5年; 24.3%であった。臨床病理学的因子および p27<sup>Kip1</sup>, Skp2 および Jab1 の発現での生存率の検討では、肝内転移およびリンパ節転移のある症例において、有意に生存率が低下した。さらに、p27<sup>Kip1</sup>, Skp2 および Jab1 の発現と予後の検討では、p27<sup>Kip1</sup> の低発現群および Skp2 の高発現群で有意に予後が不良となった。また、Cox 比例ハザードモデルを使用し予後因子の多変量解析を行った結果、リンパ節転移があるもの、肝内転移があるもの、p27<sup>Kip1</sup> 低発現群、Skp2 高発現群において有意に予後が不良であった。

#### 【結論】

肝内胆管癌は一般的に予後が悪く、これまでの報告でも様々な臨床病理学的因子が予後規定因子として報告されているが、最も強い予後規定因子はリンパ節転移であるとされていた。今回の研究でも、多変量解析においてリンパ節転移および肝内転移のあるものが予後不良であったが、これらの臨床病理学的因子に加え、p27<sup>Kip1</sup> 低発現群および Skp2 高発現群でも予後が不良であった。肝内胆管癌において、p27<sup>Kip1</sup> の発現と予後の関係を多数の症例で検討された研究はこれまでほとんどみられず、多くの症例での検討で確認できたことは意義が高い。さらに肝内胆管癌において、Skp2 の発現がその予後に関係するという結果は、これまでにない報告である。今回の研究で p27<sup>Kip1</sup> および Skp2 での免疫組織学的検討は、肝内胆管癌において重要な生物学的マーカーであり、今後治療方針の決定に有用なマーカーとなる可能性がある。さらに、p27<sup>Kip1</sup> および Skp2 は肝内胆管癌の分子治療標的としても有望であることが示唆された。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成27年2月13日に行われた。

本研究は、肝内胆管癌において細胞周期シグナルである p27<sup>Kip1</sup> と Skp2 がその予後規定因子となり得ることを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は肝内胆管癌の予後規定因子としての生物学的マーカーを考える上で意義があり、学術的価値が高い。本審査委員会では全員一致して、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. Labeling index の測定方法およびカットオフ値の設定根拠
2. 設定したカットオフ値での感度・特異度
3. p27<sup>Kip1</sup> の発現とリンパ節転移における組織学的形態の特徴
4. 組織から血液などへの簡便な検査への臨床応用の可能性
5. 腫瘍内の場所による染色性の違い
6. 染色の解析を行う場所の決定方法
7. 過去の p27<sup>Kip1</sup> の報告が一定の見解でないことについて今回の検討がこれを解決するか
8. リンパ節転移と p27<sup>Kip1</sup> の発現の関連の原因
9. p27<sup>Kip1</sup> および Skp2 を制御する上流の因子

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Ann Surg Oncol	第 16 巻, 第 2 号	
(公表予定) 掲載年月	2009年 2月	出版社(等)名	Springer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。