




## 学位論文審査の結果の要旨

平成28年 8月10日

審査委員	主査	正 本 久 夫			
	副主査	辻 晃 仁			
	副主査	今井田 克己			
願出者	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				
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。)		
〔 要 旨 〕					
<p><b>背景：</b>  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。  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><b>方法：</b>  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ス法で評価した。</p> <p><b>結果：</b>  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。  また、MUC1、MUC2、P16、KRAS変異、βカテニンが臨床病理学的因子と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><b>考察：</b>  今研究では、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。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が示唆された。</p>					

本学位論文は、稀な消化器癌である十二指腸乳頭部癌において、69例と多くの症例数を集積し、様々な臨床病理学的因子、免疫組織化学的評価、遺伝子学的な評価を行い、重要な知見が得られている興味深い研究である。

平成28年8月10日に開催された学位論文審査会では、主査、副主査、指定討論者から、以下のような質問があった。

1. P53 の免疫染色における異常の定義に関して 5%以下、30%以上を共に異常とした根拠と、またそれらの予後の違いについて
2. KRAS mutation と subtype の関連性について
3. subtype として mixed type の検討において、腫瘍浸潤部における特徴について
4. HE の評価で全ての腫瘍が今回定義した subtype に分類できるのか？
5. HE と免疫染色の評価者の相違や評価部位の違いに関連して、今回の結果の正確性への影響について
6. 本研究の結果 (subtype など) を臨床応用について、補助療法、再発後の化学療法選択について
7. P53 の abnormal において、半数近く占める loss (5%以下) パターンの遺伝子変異について
8. beta-catenin の評価方法について

上記の質問に対して、浅野栄介氏はいずれにも明確に応答し、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確認された。以上より、本審査では、主査・副主査の3名の全員一致で合格と判定した。

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.

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。