

論文審査の要旨

本研究はマウス皮膚の創傷治癒モデルを用いて、血管新生時における周皮細胞の形態的・機能的変化を解析することによって、その機能的役割を検討したものである。

正常 BALB/c 系雄成体マウスの背部皮膚に生検パンチを用いて直径 2 ミリの全層欠損創を作製し、受傷部に出現する新生血管の外表面に分布する周皮細胞を経時的に免疫組織化学的・超微形態学的に追跡した。血管新生がピークを迎える受傷後 5 日目において、傷の中心部に向かって伸長する新生血管の最先端部で周皮細胞が血管内皮増殖因子 (VEGF-A) を産生しながら内皮細胞の増殖・出芽を誘導するとともに、その後方では VEGF-A 産生の停止と基底膜の修復をすることによって新生血管壁の成熟・安定化に向けて機能することが明らかとなった。

本研究は、創傷治癒部の組織再生に不可欠な血管新生の機序を解明する上で、周皮細胞の細胞生物学的役割を実証した点で学術的意義の高い論文である。

24

氏名	ナカ ムラ アヤ コ 中 村 紋 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 522 号
学位授与の日付	平成 23 年 11 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Impacts of dihydropyrimidine dehydrogenase and gamma-glutamyl hydrolase on the outcomes of patients treated with gemcitabine or S-1 as adjuvant chemotherapy for advanced pancreatic cancer (膵臓癌術後補助化学療法としてゲムシタビンまたは S-1 を処方した症候群における DPD および GGH の予後因子としての検討)
主論文公表誌	International Journal of Oncology 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 山本 雅一 (副査) 教授 立元 敬子, 古川 徹

論文内容の要旨

〔目的〕

膵臓癌は極めて予後不良の悪性腫瘍であり、日本における治療法には代謝拮抗剤である gemcitabine やフッ化ピリミジン系の経口剤である S-1 が用いられている。今回我々は gemcitabine または S-1 による術後補助化学療法を行った患者を対象に膵臓癌の予後因子についてレトロスペクティブな探索を行った。

〔対象および方法〕

消化器外科において 2003 年 1 月～2008 年 6 月に膵臓癌に対して治癒切除を行い、その後術後補助化学療法として gemcitabine または S-1 単独療法が施行された 79 症例を対象とした。対象症例の手術切除病理標本サンプルから laser capture microdissection 法により腫瘍組織を分取し、抽出した RNA を元に real-time RT-PCR 法により mRNA 発現量の測定を行った。測定遺伝子は葉酸代謝関連因子：DHFR, FPGS, GGH, 核酸代謝関連因子：TS, DPD, hENT1, RRM1, RRM2, 増殖因子：EGFR, VEGF の 10 遺伝子である。遺伝子の mRNA 発現量は内部標準遺伝子である β -actin との相対値とし、統計解析における各遺伝子の cut-off 値は中央値を用いた。

〔結果〕

全症例を対象とした単変量解析の結果、年齢 65 歳以下, FPGS 高値群, GGH 低値群は予後良好であった (各々 MST : 30.6 vs 24.1 カ月 ($p=0.045$), 25.4 vs 16.9 カ月 ($p=0.023$), 25.4 vs 15.4 カ月 ($p=0.033$)). その他の遺伝子については予後との関連は確認されなかった。多変量解析の結果, DPD 低値群 (27.2 vs 23.3 カ月 ($p=0.022$)),

およびGGH低値群 ($p=0.043$) が予後良好であった。またS-1療法が施行された15症例では、GGH低値群が有意差をもって予後良好であった (MST: 27.2 vs 14.4 ヶ月 ($p=0.001$))。

〔考察〕

多変量解析の結果、DPDおよびGGHが膵臓癌における独立した予後因子であることが確認された。さらにFPGS高値群も予後良好な傾向があり、S-1投与群においてGGH低値群が予後良好であった。S-1はDPD阻害作用をもつことからDPD高値群にはS-1が有効である可能性が示唆された。また、FPGS高値群、GGH低値群では腫瘍細胞内葉酸量が増加する結果予後改善につながる可能性もあり、今後膵臓癌に対する新たな治療法としてS-1/葉酸併用療法が注目される。

〔結論〕

膵臓癌においてDPD、GGHが新たな予後因子として確認され、今後はこのようなバイオマーカーが、膵臓癌の術後補助化学療法の薬剤選択の一助となる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究では、79症例の切除可能膵臓癌を対象として、mRNA発現量測定により予後因子が検討された。その結果、多変量解析により5-fluorouracilの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)と細胞内葉酸の排出作用を持つgamma-glutamyl hydrolase (GGH)が予後因子として見出された。これらの因子が膵臓癌の予後因子である報告は本研究が初めてである。また術後補助化学療法にTS-1を用いた症例においても単変量解析の結果、GGH発現症例では有意に予後不良であることが認められ、膵臓癌治療において葉酸併用治療が重要である可能性が示唆された。

本検討は全国的に膵臓癌手術施行例の多い本院の特徴を活かしており、また治療方法の少ない膵臓癌に既存薬であるleucovorin併用療法という新たな化学療法の可能性を見出した点で大変有用な研究である。

25

氏名	イマ イ ケン イチ ロー 今 井 健 一 郎
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第2698号
学位授与の日付	平成23年11月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Surgery for periductal infiltrating type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion provides a better outcome than for mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion (肝門部浸潤のない胆管浸潤型肝内胆管癌は肝門部浸潤のない腫瘍形成型肝内胆管癌より切除成績が良好である)
主論文公表誌	Hepato-Gastroenterology 第57巻 第104号 1333-1336頁 2010年
論文審査委員	(主査) 教授 山本 雅一 (副査) 教授 柴田 亮行, 三橋 紀夫

論文内容の要旨

〔目的〕

胆管浸潤型 (胆浸型) 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC) は肝内の大型胆管から発生して肝門部へ浸潤し黄疸を呈して発見されることが多い予後不良の疾患であるが、時に検診などで発見される無黄疸胆浸型 ICC が存在する。そのような ICC の臨床像、切除成績は明らかでないため、腫瘍形成型 (腫瘍型) ICC と比