

氏 名	中本 充洋
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
Prognostic significance of WNT signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma (膵管癌における WNT シグナル伝達の予後的意義について)	
論文要旨	
<目的>	
<p>膵癌(浸潤性膵管癌)は 5 年生存率が 25%以下と、ヒトでは最も予後の不良な癌の一つであり、KRAS 変異などの様々な分子生物学的な異常が存在している。一方、WNT シグナルは細胞分化や成長などに重要な働きを果たしている分子間シグナルであり、その経路における異常は大腸癌などの様々な癌で見い出されている。その活性化には β-catenin の核内移行を伴い、cyclinD1 や c-Myc などの癌関連遺伝子の過剰発現を介して異常細胞増殖を誘導すると考えられている canonical pathway (古典的経路) と、β-catenin に依存せず、Rho ファミリーの低分子 G タンパク質などを活性化し NFATc1 (nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1) などの核内移行を伴う non-canonical pathway (非古典的経路) が知られている。膵癌における、WNT シグナル経路の異常は、その発生や進展との関係が示唆されているものの、生命予後についての意義を検討した報告は乏しい。</p> <p>今回、我々は浸潤性膵管癌において、WNT シグナル (canonical/non-canonical pathway) 活性化の有無と予後(術後生存期間)との関係について調査した。</p>	
<方法>	
<p>1982 年から 2012 年までに産業医科大学第一外科で手術を行なった浸潤性膵管癌の症例 101 例を対象とした。WNT シグナル経路についての免疫組織学的染色を行ない、その結果と術後生存期間を含む臨床病理学的諸因子との関係について検討した。すなわち腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、WNT シグナル経路に関わる代表的な蛋白である β-catenin、WNT2、NFATc1 に対する免疫染色を行い、β-catenin の核内発現陽性症例を canonical pathway 活性化群、β-catenin の核内発現陰性症例で WNT2 と NFATc1 陽性症例を non-canonical pathway 活性化群と判定して、それら経路の活性化と臨床病期や腫瘍径、リンパ節転移の有無、患者予後等との関係を統計学的に検討した。</p>	
<結果と考察>	
<p>β-catenin の核内発現を示した canonical pathway 活性化群の症例数は 59 例であり、これらは β-catenin の核内発現を伴わない症例の群(42 例)に比べて有意に予後が不良であった ($P=0.002$)。一方、WNT2 が陽性で、かつ NFATc1 の核内発現を伴う non-canonical pathway 活性化群は 25 例であったが、この経路の活性化の有無と予後との間に有意な関係は認められなかった ($P=0.268$)。canonical/non-canonical pathway の両者がともに活性化していた群(16 例)は、non-canonical pathway のみの活性化群(9 例)に比較して有意に予後が不良であった ($P=0.034$)。β-catenin 核内発現の有無も含めた臨床病理学的諸因子を、生存予後に関して単・多変量解析により検討したところ、β-catenin 核内発現 ($P=0.006$)、膵局所進展度 (pT 因子) ($P=0.041$)、遠隔転移 (pM 因子) ($P=0.001$)、腫瘍径 ($P=0.004$) が膵癌での独立した予後因子と判定された。</p>	
<結論>	
<p>以上の結果より、浸潤性膵管癌において β-catenin の核内発現で示される WNT 経路の canonical pathway 活性化は不良な予後の予測因子の 1 つである事が示され、膵癌症例の取り扱いにおいて有用な情報であると考えられる上に、将来の治療標的となりうる可能性が示唆された。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	中本 充洋					
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体機構 部門	中山 敏幸	◎	
	副査 所属	障害機構 系	災害医学 部門	原田 大	◎	
		生体情報 系	病態情報 部門	近藤 寛之	◎	
		系	部門		◎	
		系	部門		◎	
論文題目						
Prognostic significance of WNT signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. (膵管癌における WNT シグナル伝達の予後的意義について)						
学位論文審査結果要旨						
<p>本研究は、浸潤性膵管癌における WNT 経路（特に canonical pathway）の活性化と予後との関連を、免疫組織化学的染色および単・多変量解析にて検討したものである。</p> <p>膵癌（浸潤性膵管癌）は 5 年生存率が 25%以下と、ヒトでは最も予後の不良な癌の一つである。また、WNT シグナルは細胞分化や成長などに重要な働きを果たしている分子間シグナルであり、その経路における異常は大腸癌などの様々な癌で見い出されている。WNT 経路の活性化には β-catenin の核内移行を伴い、cyclin D1 や C-Myc などの癌関連遺伝子の過剰発現を介して異常細胞増殖を誘導すると考えられている canonical pathway（古典的経路）と、β-catenin に依存せず、NFATc1 (Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1) 等の核内移行を伴う non-canonical pathway（非古典的経路）が知られている。膵癌における、WNT シグナル経路の異常と生命予後についての意義を検討した報告は乏しい。そこで本研究では浸潤性膵管癌における、WNT シグナル（canonical/non-canonical pathway）活性化の有無と予後（術後生存期間）との関係について検討した。</p> <p>1982 年から 2012 年までに産業医科大学第 1 外科で手術を行なった浸潤性膵管癌の症例 101 例を対象とした。WNT シグナル経路についての免疫組織学染色を行ない、その結果と術後生存期間を含む臨床病理学的諸因子との関係について検討した。膵癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、WNT 経路に関わる β-catenin、WNT2、NFATc1 の免疫組織化学染色を行い、β-catenin の核内発現陽性症例を canonical pathway 活性化群、および β-catenin の核内発現陰性症例で WNT2 と NFATc1 陽性症例を non-canonical pathway 活性化群と判定し、各経路の活性化と臨床病期や腫瘍径、リンパ節転移の有無、患者予後等との関連を統計学的に検討した。</p> <p>Canonical pathway 活性化群は 101 例中 59 例であり、β-catenin の核内発現を伴わない症例の群（42 例）に比べて有意に予後不良であった ($P=0.002$)。一方、WNT2 陽性で、かつ NFATc1 の核内発現を伴う non-canonical pathway 活性化群は 25 例であったが、予後との間に有意な関係は認められなかった ($P=0.268$)。Canonical/non-canonical pathway の両者が活性化していた群（16 例）は、non-canonical pathway のみの活性化群（9 例）に比して有意に予後不良であった ($P=0.034$)。β-catenin 核内発現の有無も含めた臨床病理学的諸因子を、生存予後に関して単・多変量解析により検討したところ、β-catenin 核内発現 ($P=0.006$)、膵局所進展度 ($P=0.041$)、遠隔転移 ($P=0.001$)、腫瘍径 ($P=0.004$) が独立した予後因子と判定された。以上の結果より、浸潤性膵管癌において β-catenin の核内発現で示される WNT 経路の canonical pathway 活性化は不良な予後の予測因子の 1 つである事が示された。</p> <p>本研究は、ヒト膵癌組織を利用し、免疫組織化学染色における蛋白発現の詳細な判定や解析、および多くの膵癌患者予後情報の調査と単・多変量解析の方法を用いた精緻な統計学的解析を行っている。また、得られた結果は、膵癌患者の取り扱いにおいて非常に有用な情報であると考えられ、更に将来の治療標的となる可能性が強く示唆されることから、本学学位論文として適格であると判断した。</p>						
平成 27 年 1 月 30 日						