

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	佐々木 勇人
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・ 2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Concurrent analysis of human equilibrative nucleoside transporter 1 and ribonucleotide reductase subunit 1 expression increases predictive value for prognosis in cholangiocarcinoma patients treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy.</p> <p>(胆道癌患者に対する Gemcitabine を用いた術後補助化学療法において human equilibrative nucleoside transporter 1 および ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 発現の同時解析は予後の予測価値を高める)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 田 妻 進 ㊞</p> <p>審査委員 教 授 杉 山 一 彦</p> <p>審査委員 講 師 上 村 健 一 郎</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>胆管癌では外科的手術が最も根治的な治療であるが、切除後胆管癌の 5 年生存率はいまだに 18-40%である。予後改善のために術後補助化学療法などの周術期治療が提案されてきている。著者らは 2002 年より adjuvant gemcitabine-based chemotherapy (AGC) を進行胆道癌の術後補助化学療法として導入し、これまで良好な成績を報告してきた。しかしその効果には個人差が認められ、個別化治療を目指すにあたり gemcitabine(GEM) の biomarker の検索が重要であると考えられた。</p> <p>著者らは最近、切除後胆管癌において GEM を細胞内へ輸送する役割を果たす Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1(hENT1)の発現が GEM の感受性を予測し、予後予測の適切な biomarker であることを報告した。また切除後膵癌においては、hENT1 発現だけでなく、DNA 合成に関わる Ribonucleotide reductase subunit M1(RRM1)の発現を組み合わせて評価したところ、より強い予後予測ができることを示した。しかし胆管癌において RRM1 の重要性はまだ明らかではない。胆管癌切除症例において GEM の代謝</p>			

酵素である hENT1 と RRM1 の発現と予後との関係を検討するため本研究を立案した。

対象は 1983 年から 2012 年まで当科にて R0, R1 手術を行った, 肝内および肝外進行胆道癌症例(UICC stages II-IV)。全例, 術後パラフィン切片を用いて腫瘍内 hENT1, RRM1 発現を免疫組織学的に評価し, 臨床病理学的因子, 生存率との関係を単変量解析, 多変量解析を用いて検討した。

適切な症例 127 例中 68 例(54%)に AGC を施行された。hENT1 高発現, RRM1 高発現はそれぞれ 86 例(68%), 67 例(53%)に認められた。観察期間中央値は 81 ヶ月。5 年生存率は 33% だった。単変量解析で AGC (+)68 例では腫瘍分化度 ($P=0.003$), UICC Stage ($P=0.042$), hENT1 発現 ($P=0.005$), RRM1 発現 ($P=0.015$) が disease-free survival (DFS) で有意差あり, 腫瘍分化度 ($P=0.011$), リンパ節転移 ($P=0.009$), UICC Stage ($P=0.012$), hENT1 発現 ($P=0.036$), RRM1 発現 ($P=0.035$) が overall survival (OS) で有意差を認めた。一方, AGC (-)59 例においては, hENT1, RRM1 発現と, DFS, OS との間に有意な相関はみられなかった。AGC (+)68 例を hENT1 高発現かつ RRM1 低発現 20 例(29%), hENT1 高発現かつ RRM1 低高発現 25 例(37%), hENT1 低発現かつ RRM1 低発現 13 例(19%), hENT1 低発現かつ RRM1 高発現 10 例(15%) の 4 群に分けて解析した結果, hENT1 高発現かつ RRM1 低発現群は他の 3 群と比較して極めて予後が良好であった (DFS: $P<0.001$, OS: $P=0.001$)。AGC (+)68 例において多変量解析を行うと, hENT1 高発現 (HR, 0.49; 95%CI, 0.24-0.98, $P=0.044$), RRM1 低発現 (HR, 0.41; 95%CI, 0.21-0.80, $P=0.009$), 腫瘍分化度 We1 (HR, 0.37; 95%CI, 0.17-0.76, $P=0.007$) が独立して DES が良好であった。また RRM1 低発現 (HR, 0.43; 95%CI, 0.20-0.89, $P=0.024$), リンパ節転移なし (HR, 0.39; 95%CI, 0.18-0.81, $P=0.011$), 腫瘍分化度 We1 (HR, 0.45; 95%CI, 0.19-0.98, $P=0.045$) が独立して OS が良好であった。さらに hENT1 高発現かつ RRM1 低発現群は DFS: HR, 0.22; 95%CI, 0.08-0.51, $P<0.001$, OS: HR, 0.22; 95%CI, 0.07-0.60, $P=0.001$ で独立して予後良好であった。

以上の結果から, 本論文は進行胆道癌における hENT1, RRM1 発現は AGC 施行群において, 生存率と有意な相関があり, さらに hENT1, RRM1 発現の同時解析はそれぞれ 1 つのみの評価よりも有用であったと結論した。また, 本論文は hENT1, RRM1 発現の評価が, GEM を用いた胆管癌に対する術後補助化学療法の個別化治療に寄与する可能性があることを示した有意義な論文であり, 進行胆管癌術後補助化学療法の発展に寄与した意義は大きい。よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

