

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	石井 康隆
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Elevated expression of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 in primary sclerosing cholangitis: Implications for cholangiocarcinogenesis (原発性硬化性胆管炎では cyclooxygenase-2 と microsomal prostaglandin E synthase-1 の発現が亢進し、胆管発がんへの関与が示唆される)			
論文審査担当者 主査 教授 安井 弥 印 審査委員 教授 大段 秀 樹 審査委員 准教授 村上 義 昭			
〔論文審査の要旨〕 <p>原発性硬化性胆管炎(PSC)は肝内・肝外の胆管に多発性の狭窄を生じる進行性の慢性炎症性疾患である。PSC には高率に胆管癌(CCA)が発生するとされているが、その発がんメカニズムは十分に解明されていない。慢性炎症を発生母地とする消化器癌では誘導型酵素である cyclooxygenase-2(COX-2)と microsomal prostaglandin E synthase-1(mPGES-1)の発現が亢進しており、両者の作用で産生が亢進した PGE₂ が発がんに関与していると考えられている。著者は PSC に発生する CCA(PSC-associated CCA)の発がんメカニズムを解明することを目的として、PSC における COX-2 と mPGES-1 の発現を検討した。</p> <p>広島大学病院にて外科的切除あるいは生検によって組織検体を得た PSC 15 例(PSC-associated CCA 7 例)を対象とした。PSC に無関係な胆管癌(sporadic CCA)とその非腫瘍部をコントロールとして使用し、以下の検討を行った。</p> <p>①免疫染色にて COX-2、mPGES-1 の発現を CCA 組織と非腫瘍性胆管上皮で評価した。② PSC の非腫瘍性胆管上皮における COX-2 と mPGES-1 の発現を、CCA 合併の有無で比較した。③細胞増殖活性を評価するために Ki-67 Labeling Index(LI)を検討した。④CCA 組織における COX-2 と mPGES-1 mRNA レベルを real-time reverse transcription-polymerase chain reaction にて分析した。非腫瘍性胆管上皮は、肝外胆管～左右肝管の二次分枝までの大型胆管と、隔壁胆管と小葉間胆管といった小型胆管に分けて評価した。COX-2 と mPGES-1 の免疫</p>			

染色は、Maximum intensity of staining (0~3 点; 0 = negative、1 = weakly positive、2 = moderately positive、3 = strongly positive)、Most extensive intensity level (0~3 点)と Extent of distribution of positive cells (0~3 点; 0 = negative、1 = 1~33%、2 = 34~66%、3 = 67~100%) の合計スコアで判定した。

結果は以下のように要約される。

①PSC では、合併した CCA 組織、非腫瘍性大型・小型胆管上皮いずれにおいても COX-2 が高発現していた。CCA 組織、非腫瘍性大型胆管上皮、小型胆管上皮におけるスコアは PSC がそれぞれ 7.57 ± 0.61 、 8.55 ± 0.22 、 6.56 ± 0.75 、コントロールが 2.40 ± 0.78 、 4.13 ± 0.73 、 0.86 ± 0.66 であり、いずれも PSC が有意に高値であった ($P < 0.01$)。PSC では合併した CCA 組織、非腫瘍性大型・小型胆管上皮いずれにおいても mPGES-1 の発現も亢進していた。CCA 組織、非腫瘍性大型胆管上皮、小型胆管上皮におけるスコアは PSC がそれぞれ 6.43 ± 0.40 、 7.09 ± 0.39 、 5.63 ± 0.92 、コントロールが 4.67 ± 0.72 、 5.21 ± 0.68 、 2.29 ± 0.58 であり、非腫瘍性小型胆管上皮では PSC が有意に高値であった ($P < 0.01$)。

②PSC の非腫瘍性胆管上皮における COX-2 と mPGES-1 の発現には、CCA 合併の有無で差はみられなかった。

③CCA 組織、非腫瘍性大型胆管上皮、小型胆管上皮における Ki-67 LI は、PSC がそれぞれ、 45.6 ± 8.4 、 13.0 ± 5.3 、 4.9 ± 3.5 、コントロールが 33.1 ± 8.8 、 2.1 ± 1.4 、 0.28 ± 0.28 であり、いずれも PSC が高値であった (非腫瘍性大型胆管上皮では $P < 0.05$ の有意差あり)。

④Sporadic CCA と比較して PSC-associated CCA では、COX-2 mRNA レベルが有意に高かった ($P < 0.05$)。一方、mPGES-1 mRNA の発現には両群間で有意差はみられなかった。

PSC では CCA 組織だけでなく、非腫瘍性胆管上皮でも Ki-67 LI がコントロールと比較して高値であり、産生が増加した PGE_2 の細胞増殖作用による影響が示唆された。一方、PSC の非腫瘍性胆管上皮における COX-2 と mPGES-1 の発現には、CCA 合併の有無で差はみられず、悪性化が進行する段階に COX-2 と mPGES-1 が関与していることが推測された。

これらより、PSC に発生した胆管癌組織と PSC の非腫瘍性胆管上皮では、COX-2 と mPGES-1 が高発現しており、両酵素の共役的な働きによって増加した局所の PGE_2 が胆管癌の発生と進展に関与している可能性が示された。

以上の結果から、本論文は PSC を母地とする CCA の炎症性発がんメカニズムの一端を解明した点で高く評価される。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。