

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 渡邊 博行


論 文 題 目
The prognostic value of hepatocyte growth factor receptor expression in patients with perihilar cholangiocarcinoma.

(肝門部領域胆管癌患者における肝細胞成長因子受容体発現の予後的価値)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

後 藤 秀 寛 


名古屋大学教授

委 員

小 寺 泰 弘 


名古屋大学教授

委 員

高 橋 雅 英 

名古屋大学教授

指 導 教 授

柳 野 正 人 

論文審査の結果の要旨

今回、今回我々は、治癒切除された肝門部胆管癌の切除検体を用いてMET、RON受容体の発現を免疫染色で検討し、これらの発現の強さと予後の関連について検討した。その結果、統計学的な有意差は認めないものの、全生存率はMET・RON陽性群で低い傾向であった。引き続きUICC第7版に基づきStage IIIa、IIIb、IVa群を抽出し解析を行うと、全生存率はMET・RON陽性群が統計学的有意差をもって不良であった。MET、RONに対するdual inhibitorは既に開発されており、*in vitro*、*in vivo*での研究が行われている。今回の研究結果を鑑みれば、MET、RONに対するdual inhibitorは、治癒切除後にもかかわらず予後が不良である症例において、有効な治療となり得ると考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MET、RONはそれぞれ、hepatocyte growth factor (HGF) と hepatocyte growth factor-like protein (HLP) をリガンドとする細胞表面の膜貫通型受容体チロシンキナーゼである。METとRONは上皮細胞において、有糸分裂と形態形成を誘発し、組織の再生と発達に関係する。悪性腫瘍においては、両レセプターが活性化することにより惹起される細胞内シグナル伝達が、腫瘍の進行と転移に関係し、METとRONの過剰発現が、悪性腫瘍の予後不良因子となることが特定の癌種で報告されている。
2. 症例をstage III、IVa症例に限るとMET・RON陽性群の予後は有意に悪い。また、治癒切除全症例における、RON・MET陽性群と陰性群の生存曲線を比較すると、MET・RON陽性群の予後は、陰性群と比較し有意差は認めないものの悪い傾向を認めた。統計学的有意差を認めなかった理由としては、55例のstage I、II症例で治癒切除後の予後が5年生存率>80%と良好であるため、2群間に有意差を認めない事に起因すると考えている。それ故、MET・RON陽性群で有意に予後が悪いと判断するには、さらに大きな母集団での検討が必要である。
3. 現在、肝門部領域胆管癌に対し、十分な効果を有する化学療法は確立していない。MET、RONに対するdual inhibitorは*in vitro*、*in vivo*でMET・RON共発現癌細胞に対し殺細胞作用を示している。本研究により、MET・RON共陽性症例は根治手術を行ったとしても予後が不良であることが明らかとなった。Dual inhibitorを用いた術前化学療法と手術を組み合わせた集学的治療を行い、MET・RON陽性症例の予後を改善することで、肝門部胆管癌全体の予後改善が期待できる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するにふさわしい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	渡邊 博行
試験担当者	主査 後藤 秀実	小寺 泰弘	高橋 雅典	
	指導教授	柳野 正人		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. MET、RON両レセプターについて述べよ
2. 治癒切除後の全症例においてはMET・RON 陽性群の臨床的特徴を明らかにすることが出来ていないが、MET・RONの発現と予後の関係について、どのように考察するのか。
3. MET・RON dual inhibitorの臨床応用の目的とは

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。