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　　塚原哲夫

論　文　題　目

Cholangiocarcinoma with Intraductal Tubular Growth Pattern versus Intraductal Papillary Growth Pattern

（胆管内管状増殖を有する胆管癌と乳頭状増殖を有する胆管癌の比較）

論文審査担当者

主　査　　委員　名古屋大学教授　小寺泰弘

委員　名古屋大学教授　後藤秀実

委員　名古屋大学教授　髙橋雅英

指導教授　名古屋大学教授　郁野正人

論文審査の結果の要旨

今回、管内増殖成分を有する胆管癌の中で、管状構造優位の胆管癌を乳頭状構造優位の胆管癌と比較することにより、その臨床病理学的特徴や予後について検討した。管状優位群は乳頭状優位群に比べて、頻度的に血管合併切除再建術の適応、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤、壊死像が有意に多く、肉眼的粘液産生は有意に少なかった。これら2群間では免疫組織化学的特徴には有意差は見い出されなかった。予後に関して、2群間に有意差はなかったが、管状優位群は乳頭状優位群に比べ有意に肝転移率が高かった。分子病理学的解析において、管状優位群25例中、*KRAS*変異は1例のみで、*BRAF*変異は認めなかった。以上より、管状優位群と乳頭状優位群を臨床的に区別する意義は乏しいが、病理学的な発癌機序は異なる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 管状優位群の方が乳頭状優位群に比べて、浸潤長、脈管侵襲や肝転移が多いのに、予後が変わらないのは、胆管癌においてより強い予後因子であるリンパ転移、遠隔転移、癌異残度などで両群間に差を認めなかったからと考えられる。
2. 再発様式に関しては管状優位群で肝転移のみ有意に多いが、局所再発、リンパ節転移、腹膜播種、肺転移や骨転移に関して両群間で有意差はないことを示した。
3. 管内増殖性病変は多くは、一般的には乳頭型胆管癌と言われる症例が該当するが、結節型や平坦型を示す通常型胆管癌と比較して、予後は有意に良好であるとする報告が多数あり、両群を分ける意義は十分にあることを示した。
4. 国際共同ゲノムプロジェクト「国際がんゲノムコンソーシアム」の一環として、国立がん研究センターから、世界最大規模となる260例の胆管癌に関するゲノムの解析の結果が報告されている。肝内胆管癌ではFGFR2融合遺伝子、IDH1, EPHA2, BAP1遺伝子が特徴的で、一方、肝外胆管癌ではPRKACA/PRKACB融合遺伝子、ELF3, ARID1B遺伝子が特徴的である。また、肝内・肝外胆管癌に共通な遺伝子としてKRAS, SMAD4, ARID1A, GNAS, TP53, BRCA1, BRCA2, ERBB2, PIK3CAが同定されている。

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相応しい価値を有するものと評価した。

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第　　号	氏　名　　塚　原　哲　夫
試験担当者	主　査　小寺泰弘　後藤秀実　高橋雅英 指導教授　那野比古	

（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．管状優位群と乳頭状優位群における予後について

２．両群間における再発様式について

３．管内増殖性病変を有する胆管癌と通常型胆管癌を分ける意義について

４．胆管癌における全ゲノムシークエンスの現状および代表的な遺伝子変異について

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。