

主論文の要旨

**The Complete Loss of Tyrosine Kinase Receptors MET  
and RON Is a Poor Prognostic Factor in Patients with  
Extrahepatic Cholangiocarcinoma**

〔肝外胆管癌患者において受容体型チロシンキナーゼ MET、  
RON の非発現は予後不良因子である〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：椰野 正人 教授)

林 友樹

## 【緒言】

胆管癌は症状に乏しく、診断時にはすでに進行し切除不能な状態であることが多くその予後は不良である。根治治療は外科切除のみであるが、根治切除を施行してもなお再発率は高く、外科切除後の全ステージの5年生存率は約30%とされる。また、術後補助化学療法は大規模なスタディが行われておらず、いまだ確立されていない。さらに、切除不能胆管癌においては、シスプラチン+ゲムシタビン療法が標準治療と位置づけられているが、予後は1年程度と報告され、その治療効果は十分ではない。そのような現状において、分子標的薬など患者個々に応じた新規の治療法の発展が望まれる。

肝細胞増殖因子受容体(MET)および Recepteur d'origine nantais (RON)は受容体型チロシンキナーゼであり、上皮間葉転換(EMT)に関わり組織修復や臓器再生、胎生期の発達に必要とされる。一方、腫瘍組織において受容体発現の制御に異常が生じると、癌の進展、転移、播種が引き起こされると考えられている。実際、様々な癌種においてその過剰発現が報告され、予後不良と関連することが報告されている。我々の教室でも以前に進行肝門部胆管癌において MET および RON の共発現が予後不良因子であることを報告した。しかしながら乳癌や血液腫瘍などでは MET、RON の発現は予後良好であるとする報告も散見され、その機序として、HGF による腫瘍の増殖抑制効果やアポトーシス誘導効果の関与を示唆する報告がみられる。このように MET、RON の発現が予後に与える影響は未だ定かではない。

## 【目的】

全病期の肝外胆管癌（下部胆管癌および肝門部胆管癌）において、MET、RON の発現が予後に与える影響を明らかにする。

## 【方法】

2001年から2010年に当院において外科切除を施行した下部胆管癌および肝門部胆管癌症例を対象とした。合計339例のうち、遠隔転移や肉眼的遺残を認めた49例を除外し、290例を解析対象とした。

MET、RON の発現は免疫組織化学染色を行い評価した。1次抗体は total c-MET (Ventana Medical Systems, Inc.)および、anti-RON (Abcam, Inc.)を使用した。免疫組織化学染色は自動免疫染色装置 Discovery XT (Ventana Medical Systems Inc.)を用いた。染色されたスライドは、発現無し(0；細胞膜の染色をまったく認めない)、中等度の発現(1+；腫瘍細胞の30%以上において細胞膜が薄く染まる)、高度発現(2+；腫瘍細胞の30%以上において細胞膜が完全に強く染まる)、の3グループに分類した。さらに、MET、RON がともに高度発現(2+)の群を MET/RON 陽性群、MET、RON のどちらかが発現なし(0)の群を MET/RON 陰性群、MET/RON 陽性群でも陰性群でもない群を中間群とし、3群間の生存率と臨床病理学的特徴を解析した。

## 【結果】

MET/RON 陰性群、中間群、陽性群はそれぞれ全体の 19.3%、54.5%、26.2%であった。臨床病理学的特徴の検討では、腫瘍の部位は MET/RON 陰性群は肝門部胆管癌の割合が多く ( $p<0.001$ )、組織学的に低分化度の癌が多く、病理学的 T 分類、N 分類も進行例が多い傾向を認め、病理学的進行度の高い症例が有意に多かった。なかでもリンパ節転移例は MET/RON 陰性群で有意に多かった(陰性群 55.4%、中間・陽性群 40.2%、 $p=0.039$ )。これは MET/RON 陽性が予後不良因子であるという過去の報告を考慮すると腑に落ちない結果であった。

そこで生存曲線を用いて MET/RON と予後の関係を解析したところ、確かに多くの過去の報告と同様に MET/RON 陽性群(5 年生存率 : 32.4%)は MET/RON 中間群(48.5%)に比べて有意に予後不良であった。しかし一方で、MET/RON 陰性群(28.3%)も中間群に比べて有意に予後不良であった( $p=0.010$ )。さらに予後因子の検討のため、それぞれの臨床病理学的項目について単変量解析を行ったところ、MET/RON 陽性群および陰性群、リンパ管侵襲あり、脈管侵襲あり、組織型(中分化および低分化腺癌)、病理学的 T 分類 (T3 または T4)、N 分類(N1)、進行度(stage 3-4)、根治度(R1)が予後不良因子の候補であった。これらの因子について多変量解析を行い解析すると、MET/RON 陽性群、脈管侵襲あり、病理学的 N1、根治度 R1 が独立した予後不良因子であったが、MET/RON 陰性群は独立した予後因子ではなかった。

## 【考察】

今回の研究において、MET/RON 陽性群は多変量解析にて独立した予後因子であり、これは過去の多くの報告と一致した結果であった。しかしながら MET/RON 陰性群もまた、リンパ節転移例を伴い病期の進行した症例が多く、かつ単変量解析では有意な予後不良因子であった。これは MET/RON 発現と予後との関連における新しい発見である。一方、MET/RON 陰性群は多変量解析では予後不良因子として有意差を認めなかったが、これは MET/RON 陰性群はリンパ節転移を介して病期の進行に寄与し、結果的に不良な予後と関連するため、それ自体が独立した予後因子ではないことが考えられる。MET、RON は EMT において重要な役割を果たしており、MET、RON の発現が消失することで腫瘍内で EMT が惹起され、結果としてリンパ節転移が引き起こされることが推察される。

MET、RON に対する dual inhibitor は新規の抗腫瘍薬として、in vitro、in vivo でその効果が報告され始めており、進行胆管癌だけでなく、治癒切除後のハイリスク症例への治療薬としても期待される。胆管癌においてリンパ節転移は予後不良因子として知られ、これらの症例に対しては術後補助化学療法が有効であると考えられている。しかし今回の研究ではリンパ節転移例は MET、RON が陰性である頻度が高いことが示され、dual inhibitor も無効であることが示唆された。さらに、MET、RON 過剰発現の症例においても、inhibitor によって MET、RON のシグナルを完全に阻害することにより逆に転移を促進させる可能性もあり、投与の適応や薬剤容量について慎

重に判断する必要があることが示唆された。

**【結論】**

肝外胆管癌において MET/RON 陽性群のみならず、MET/RON 陰性群も中間群と比較して予後不良であった。MET、RON の過剰発現は独立した予後不良因子であるのに対し、MET、RON 陰性はリンパ節転移を介して病期の進行に寄与し、結果的に予後不良因子となることが示唆された。