

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 林 友樹

論 文 題 目

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)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 秀実 


名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

古森 公浩 

名古屋大学教授

指導教授

柳 昭正人 

論文審査の結果の要旨

肝細胞増殖因子受容体(MET)および Recepteur d'origine nantais (RON)は腫瘍組織において癌の進展、転移、播種に関与するとされ、実際、様々な癌種においてその過剰発現が予後不良と関連することが報告されている。腫瘍外科学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。今回、全病期の肝外胆管癌を対象に、MET、RON の発現が予後に与える影響を検討し、MET/RON 陽性群は多変量解析にて独立した予後因子であったが、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るという結果が得られた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MET/RON 陽性群が独立した予後不良因子であるという結果はこれまでの多くの報告と一致した結果である。一方、MET/RON 陰性群は独立した予後不良因子とは認めなかったが、リンパ節転移陽性や進行した病理学的進行度と有意な関連を認めた。そのため、MET/RON 陰性群は病理学的悪性度が高いために結果的に不良な予後と関連すると考えられる。MET、RON は上皮間葉転換 (EMT) に関わっており、MET、RON の発現が消失することで EMT が惹起され、リンパ節転移をきたしている可能性が示唆される。
2. 今回の研究では腫瘍組織中の表層部分(粘膜層、粘膜下層)における MET、RON の発現を検討した。腫瘍表層では MET、RON の発現を認めても深部に浸潤するとその発現が消失する症例が散見された。MET/RON 陽性群の中でも腫瘍深部に発現が消失するものは EMT を伴い予後不良となり得るか調べるため、MET、RON の消失と腫瘍の深達度、予後について解析したが、有意な関連は認めなかった。さらに転移リンパ節での MET、RON の発現については検討を行っておらず、今後の課題である。
3. 一般的に悪性腫瘍においては KRAS、BRAF 変異を認めるが胆管癌においても一定の割合で認める。Nakamura らの報告では胆道癌のゲノム、トランスクリプトーム解析において肝外胆管癌では PRKACA/PRKACB 融合遺伝子や ELF3、ARID1B 変異が特徴的で、胆道癌全体に共通するものでは TP53、BRCA1/2、ERBB2、PIK3CA 変異などが同定された。また、免疫チェックポイント分子の発現増加も認められ、PD-L1 治療の有効性が示唆される。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	林 友樹
試験担当者	主査	後藤 秀実	小林 泰弘	古森 公浩
	指導教授	柳野 止人		

(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中間群の予後が良く、陰性群と陽性群の予後が不良である理由をどのように考察するのか。
2. MET、RONの発現パターンについて、標本上で腫瘍の形態学的な評価は行ったか。
3. 胆管癌で見られる遺伝子変異には何があるか。

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。