

# 論文内容要旨

## 論文題目

Significance of the expression of cyclin A, cyclin B1 and EID-1 in invasive ductal carcinoma and intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas

浸潤性膵管癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍における cyclin A, cyclin B1 および EID-1 の発現の重要性

責任分野：消化器・一般外科学分野

氏 名：神尾 幸則

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景・目的】細胞の増殖と分化は互いに関わりをもちながら正確に制御されているが、悪性腫瘍においては、これらふたつの機構に異常をきたしていることが多い。細胞周期を制御するサイクリンの発現亢進は、細胞周期の回転を促進し、細胞の異常増殖を招く。癌抑制遺伝子産物 RB タンパクには細胞周期を停止させ分化を促進する機能があるが、RB 結合タンパクである E1A-like inhibitor of differentiation-1 (EID-1) は、p300/CBP およびヒストン H3 および H4 に結合し、p300/CBP によるヒストンアセチル化酵素活性を阻害することで分化を抑制する。浸潤性膵管癌 (IDC) は非常に予後の悪い腫瘍であるのに対し、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は、比較的予後の良い腫瘍である。今回、IDC および IPMN における細胞周期制御因子 (Cyclin A, Cyclin B1) および分化関連因子 (EID-1, p300, CBP, acetyl-histone H3 (AcH3)) の発現を検出し、臨床病理学的因子との関係について検討した。【対象・方法】当科で切除術を施行した IDC 30 例および IPMN 32 例 (膵管内乳頭粘液性腺腫 (IPMA) 11 例、膵管内乳頭粘液性腺 (癌粘膜内癌) (IPMC) 8 例、IPMN 由来浸潤癌 (IDC derived from IPMN) 13 例) を対象とした。材料には切除標本のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用い、免疫染色にて各因子のタンパク発現を検出、染色の標識率で評価した。また RT-PCR にて IDC における EID-1 mRNA を検出した。検討項目は IDC と IPMN における各因子の発現の比較、IDC における臨床病理学的因子と各因子の発現の関係、IDC における各因子の発現と予後の関係とした。統計解析には Wilcoxon の順位和検定を用いた。生存時間分析は Kaplan-Meier 法で行ない、Log Rank 検定で評価した。【結果】IPMN と比較し、IDC において cyclin A, EID-1 の発現が有意に高かった。IPMC や IPMA と比較し、IDC derived from IPMN において cyclin A, cyclin B1, EID-1 の発現が有意に高かった。IDC と IDC derived from IPMN の間にはいずれの因子についても有意な差はなかった。RT-PCR では EID-1 mRNA の発現が正常膵管組織に比較して IDC で高い傾向があった。生存期間の分析では、IDC において cyclin A, EID-1 の高発現、AcH3 の低発現は有意な予後因子であり、cyclin A, EID-1 の高発現は独立した予後因子であった。【結語】cyclin A, EID-1, AcH3 の発現は、膵腫瘍の悪性度と関係しており、強力な予後因子となる可能性が示唆された。

平成 20 年 1 月 16 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 神尾 幸則

論文題目：浸潤性膵管癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍における  
cyclin A, cyclin B1 および EID-1 の発現の重要性

審査委員：主審査委員

倉智 博久



副審査委員

富永 真琴



副審査委員

佐藤 恒哉



審査終了日：平成 20 年 1 月 16 日

### 【 論文審査結果要旨 】

膵管の腫瘍

Invasive ductal carcinoma (IDC) 30 例

Papillary-mucinous neoplasms (IPMN) 32 例

Papillary-mucinous adenoma (IPMA) 11 例

Papillary-mucinous carcinoma (IPMC) = CIS 8 例

IDC derived from IPMN 13 例

を対象として、増殖に関与する因子として、cyclin A, B1、分化に関連する因子として EID-1, AcH3, CBP, p300 の発現量を免疫組織化学染色で検討した。その結果、cyclin A, B の発現率は、IPMN の中では、IDC derived from IPMN で他の IPMA, IPMC に比べて優位に高く、EID-1 も同様な傾向を示した。逆に、分化のマーカーとなる AcH3 は IDC derived from IPMN で他の IPMA, IPMC に比べて優位に低かった。また、IDC と IPMN 全体での比較では、cyclin A, B1 の発現率に差はなかったものの、EID-1 は IDC で有意に高く、AcH3 は IDC で有意に低かった。患者の長期予後とこれらの発現を検討したところ、IDC 患者では、cyclin A と EID-1 の高発現、AcH3 の低発現は予後不良因子であった。

何よりも、多数の膵管腫瘍の患者を集め、その臨床検体を用いて、今まで報告の少ないこれらの細胞周期を制御する因子や細胞の分化因子の発現を検討している点、また、病理像の相違、さらに、患者の予後との関連まで検討している点に価値のある研究である。新たな知見も得られており、十分博士号に値すると思われる。

一部のデータの解釈、さらに、Discussion の一部の論旨に修正を求めたが、的確に修正が行われた。

したがって、学位論文の審査結果は合格とする。

(1, 200字以内)