

論文内容要旨

論文題目：

術前化学療法後の膵癌における好塩基性細胞外基質評価の有用性

責任講座：外科学第一講座

氏名：河野 通久

【内容要旨】

【背景】 予後不良な膵癌患者に対しては、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy; NAC) 後に根治切除が行われるが、その 25%には術後 2 年以内の再発を認める。膵癌の再発は QOL の著しい低下を招き、予後も不良となるため、NAC 後膵癌に対して再発を予測できる方法を確立は急務である。従来法である NAC 前後の血清 CA19-9 値と、CT 画像における腫瘍径の変化のみでは、膵癌の再発予測をすることは困難であるので、切除時に得られる膵癌組織の微小環境に着目した。本研究では、膵癌微小環境における Basophilic extracellular matrix (bECM) の定量化と、その基質を産生すると考えられる癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) のフェノタイプの検索を行なった。

【方法】 当院で NAC 後に手術が行われた膵癌症例のうち、術後 1.5 年以内に再発した 6 症例(再発群)と再発のない 6 症例(未再発群)を選択した。血清 CA19-9 値は、NAC 前、NAC 後(手術直前)および術後 4 週で評価した。CT 画像は NAC 前と NAC 後の腫瘍の最大径を評価した。手術で摘出された膵癌組織を HE 染色、Alcian-Blue 染色および Azan 染色で評価し、再発群と未再発群の病理組織学的な性状の違いを検索した。腫瘍細胞周囲に存在する好塩基性の細胞外基質のうち、Alcian-blue (pH 2.5) 染色で中等度以上に染色される領域を、bECM と定義し、それ以外の Alcian-blue 染色で軽度に染色される、もしくはほとんど染色されないような成熟した膠原線維を Non-bECM とした。CAF のフェノタイプを明らかにするために、 α -SMA、Tenascin-C、Periostin および Podoplanin の免疫組織科学的検討(免疫染色)を施行した。病理組織学的な定量解析には画像解析装置 HALO を用いた。

【結果】 NAC 前、NAC 後および術後 4 週のいずれにおいても、再発群の血清 CA19-9 値は、未再発群と比較し高い傾向にあった。NAC 前後の腫瘍最大径の変化は再発群と未再発群の間で有意な差は認められなかった。再発群における bECM の割合は、未再発群と比較して有意に高かった。Azan 染色では、bECM の膠原線維は太さや方向性が不均一であった。一方で、Non-bECM では繊細で成熟した膠原線維が多くみられ、方向性にも規則性がみられた。血清 CA19-9 値のみで再発予測を行った結果、感度 50%、特異度 100%であったが、bECM の割合を併用することで感度 83.3%、特異度 100%となった。再発群では α -SMA 陽性 CAF はみられるものの、Tenascin-C 陽性 CAF はあまり見られなかった。一方で、Periostin 陽性 CAF と Podoplanin 陽性 CAF は、再発群と未再発群で同程度認められた。

【結論】 本研究では、術前化学療法後に摘出された膵癌組織標本を用いて、血清 CA19-9 値と膵癌組織標本における bECM の割合を併せることで、術後 1.5 年以内の再発予測がより高い精度で可能になることが示された。今後、Basophilic extracellular matrix を構成する α -SMA⁺Tenascin-C⁺Periostin⁺Podoplanin⁺ CAF の膵癌細胞との関与を明らかにしていく。

2024年 12月 25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：河野 通久

論文題目：術前化学療法後の膵癌における好塩基性細胞外基質評価の有用性

審査委員：主審査委員 横山 寿行



副審査委員 高木 理彰



副審査委員 村上 正泰



審査終了日： 2024年 12月 25日

【 論文審査結果要旨 】

本学位論文は、術前化学療法を施行した膵癌における予後因子を探索することを目的として、細胞外マトリックス (ECM) に着目し、特に好塩基性細胞外マトリックス (BECM) の評価が膵癌再発をより正確に予測する因子となり得ることを示した研究である。これまで、膵癌再発と癌関連線維芽細胞 (CAF) の関連を報告する研究は存在したものの、CAF が産生する細胞外マトリックスに焦点を当てた研究は少なく、本研究は新規性のある目的で実施されたものである。しかしながら、本論文には下記の課題が残されており、修正が必要である。

1. 論文タイトルを含む論文全体で、表現に統一性が欠けており修正が求められる。
2. 片群6例の合計12例と少数例での解析であり、Table 1で示された背景情報についても有意差は認められないものの、Vascular invasionなどで再発群と非再発群に差があるように見受けられる。この背景の不均衡や交絡因子の存在の可能性を考慮した上で、考察を十分に行う必要がある。また、今後は症例数を増やして検討を進める必要性や、本研究結果を解釈する上での limitation について明確に述べる必要がある。
3. Tenascin-C の免疫染色検討では、高倍率視野当たりの陽性率が非再発群と比較して再発群で低い (Figure 6) とされる一方で、膵癌組織における Tenascin-C 陽性率の定量解析では有意差が認められなかった (Figure 7)。この点についての考察が必要である。

上述の課題は残されているものの、申請者は審査員からの質問に対して誠実かつ的確に回答しており、指摘事項を修正することで、本論文は「条件付きで学位論文に値する」と判断した。