

# 論文内容要旨

## 論文題目

「膵管内乳頭粘液性腫瘍の膵管周囲間質における線維化、膵星細胞活性と  
matricellular protein の発現について」

責任講座： 内科学第二 講座

氏名 柿崎 泰明

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景と目的】 Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) は病変の局在によって主膵管型と分枝型に分類されるが、前者は後者と比較して有意に悪性度が高いことが報告されている。しかし、この悪性度を規定する要因についてはいまだ明らかにされていない。我々は、膵癌の悪性度に関連する周囲間質の線維化 (desmoplasia) と膵星細胞活性 ( $\alpha$ -SMA), matricellular protein (periostin, galectin-1) に着目した。これらを主膵管型と分枝型と比較することで IPMN の悪性度を規定する因子を明らかにする。

【方法】 2000 年から 2011 年までに山形大学附属病院で手術を施行した IPMN 65 例を対象とし、手術検体を用いて、Masson trichrome 染色と  $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 の免疫染色を施行した。任意で選択した病変を含む 10 視野の組織面積分の線維化面積を線維化度として、組織面積分の免疫反応陽性面積を免疫反応陽性率として算出した。対象症例は画像結果と病理結果をもとに主膵管型 (混合型を含む) と分枝型に分類し、病理は異型度の低い Low-Inter group と異型度の高い High-Inv group の 2 群に分類して、線維化度と免疫反応陽性率を比較した。病理データと臨床データを用いて単変量・多変量 logistic regression 解析により病理学的異型度と関連する因子を同定した。さらに  $\alpha$ -SMA 陽性率 8.06% をカットオフとして対象症例を 2 群に分けて生存曲線を比較した。

【結果】 全 IPMN 65 例は主膵管型 22 例、分枝型 43 例に分類され、Low-Inter group は 41 例、High-Inv group は 24 例であった。線維化度と  $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 陽性率は、分枝型よりも主膵管型で有意に高かった。また、High-Inv group は Low-Inter group に比べて線維化度と  $\alpha$ -SMA, periostin 陽性率が有意に高値であった。分枝型 IPMN では異型度に比例して線維化度、 $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 陽性率が高値となったが、一方で、主膵管型 IPMN では異型度に関わらず全て高値であった。単変量解析では嚢胞径、主膵管径、壁在結節高に加えて、線維化度、 $\alpha$ -SMA, periostin 陽性率が High-Inv group に関連する因子であった。また、多変量解析では壁在結節高と  $\alpha$ -SMA 陽性率 (odds ratio 1.228, 1.521) が、さらに、分枝型 IPMN 43 例を用いた多変量解析でも同様に壁在結節高と  $\alpha$ -SMA 陽性率 (odds ratio 2.716, 13.802) が High-Inv group の独立した関連因子であることが有意に示された。生存期間分析では高  $\alpha$ -SMA 群が低  $\alpha$ -SMA 群と比較してより予後不良の傾向を示したが、有意差はみられなかった。

【結語】 主膵管型 IPMN は分枝型よりも周囲間質の線維化、膵星細胞活性 ( $\alpha$ -SMA 発現) と periostin, galectin-1 の発現が有意に高度であった。膵星細胞活性化によって形成される周囲環境が IPMN の悪性度に影響している可能性がある。

平成 25 年 1 月 23 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： 柿崎 泰明

論文題目：Fibrosis, pancreatic stellate cell activity, and matricellular proteins in the periductal stroma of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (膵管内乳頭粘液性腫瘍の膵管周囲間質における線維化、膵星細胞活性と matricellular protein の発現について)

審査委員：主審査委員

副審査委員

副審査委員

審査終了日：平成 25 年 1 月 10 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

(1, 200字以内)

【背景と目的】 Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) は病変の局在によって主膵管型と分枝型に分類されるが、前者は後者と比較して有意に悪性度が高いことが報告されている。しかし、この悪性度を規定する要因についてはいまだ明らかにされていない。我々は、膵癌の悪性度に関連する周囲間質の線維化 (desmoplasia) と膵星細胞活性 ( $\alpha$ -SMA), matricellular protein (periostin, galectin-1) に着目した。これらを主膵管型と分枝型で比較することで IPMN の悪性度を規定する因子を明らかにする。

【方法】 2000 年から 2011 年までに山形大学附属病院で手術を施行した IPMN 65 例を対象とし、手術検体を用いて、Masson trichrome 染色と  $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 の免疫染色を施行した。任意で選択した病変を含む 10 視野の組織面積分の線維化面積を線維化度として、組織面積分の免疫反応陽性面積を免疫反応陽性率として算出した。対象症例は画像結果と病理結果をもとに主膵管型 (混合型を含む) と分枝型に分類し、病理は低悪性度の Low-Inter group と高悪性度の High-Inv group の 2 群に分類して、線維化度と免疫反応陽性率を比較した。病理データと臨床データを用いて単変量・多変量解析により悪性度を規定する因子を同定した。 $\alpha$ -SMA 陽性率 8.06% をカットオフとし対象症例を 2 群に分け生存曲線を比較した。

【結果】 全 IPMN 65 例は主膵管型 22 例、分枝型 43 例に分類され、Low-Inter group は 41 例、High-Inv group は 24 例であった。線維化度と  $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 陽性率は、分枝型よりも主膵管型で有意に高かった。また、High-Inv group は Low-Inter group に比べて線維化度と  $\alpha$ -SMA, periostin 陽性率が有意に高値であった。分枝型 IPMN では悪性度に比例して線維化度、 $\alpha$ -SMA, periostin, galectin-1 陽性率が高値となったが、一方で、主膵管型 IPMN では悪性度に関わらず全て高値であった。単変量解析では嚢胞径、主膵管径、壁在結節高に加えて、線維化度、 $\alpha$ -SMA, periostin 陽性率が High-Inv group の関連因子であった。また、多変量解析では壁在結節高と  $\alpha$ -SMA 陽性率 (odds ratio 1.228, 1.521) が、さらに分枝型 IPMN 43 例を用いた多変量解析でも同様に

壁在結節高と  $\alpha$ -SMA 陽性率(odds ratio 2.716, 13.802)が High-Inv group の独立した関連因子であることが有意に示された。生存期間分析では高  $\alpha$ -SMA 群が低  $\alpha$ -SMA 群と比較してより予後不良の傾向を示した。

【結語】主膵管型 IPMN は分枝型よりも周囲間質の線維化、膵星細胞活性( $\alpha$ -SMA 発現)と periostin, galectin-1 の発現が有意に高度であった。膵星細胞活性化によって形成される周囲環境が IPMN の悪性度に影響している可能性がある。

これに対し、1. 題名は「IPMN における間質と病理学的異型度の関連性についての研究」であることを示しているが、目的が主膵管型と分枝型の比較になっていることに違和感がある。「目的を線維化・膵星細胞活性と病理学的異型度との関連性を検討した」と変更したほうがよい、2. IPMN における遺伝子異常は膵癌とどのような違いはあるのか、3. Low-Inter と High-Inv に分類しているが、この線引きは妥当なのか、4. 分野外の研究者にも分かりやすい形でシンプルなストーリーにした方がよい。などの意見が出た。

以上の点を直せば、総合評価として臨床的にも意義のある研究・発現で学位授与に値すると考えられる。