

# 論文内容要旨

論文題目

通常型膵癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍における  
生物学的特徴に関する検討

—特に血管新生、dThdpase 発現、p53 蛋白質発現、c-kit 蛋白質発現について

責任講座： 外科学第一 講座

氏名： 馬 晋峰

## 【内容要旨】

目的：通常型膵癌（浸潤性膵管癌）および膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）における腫瘍内微小血管密度（IMVD）、thymidine phosphorylase（dThdpase）、p53 蛋白質および c-kit 蛋白質の役割との関係を検索し、これによって通常型膵癌と IPMN の生物学的特性を理解すること。

対照と方法：山形大学医学部付属病院で根治手術により切除された通常型膵癌 43 例、IPMN 25 例の組織検体を用いた。これらに対し、以下の免疫組織化学的染色を行った。腫瘍内微小血管密度の測定のためには CD31 抗体を用いた染色を行い微小血管数を計測した。dThdpase、p53 蛋白質、c-kit 蛋白質の発現をこれらの抗体を用いて染色した。また c-kit 蛋白質の発現については、粘液性嚢胞腫瘍（MCN）3 例および正常膵組織検体 12 例を用いた。

結果：通常型膵癌において腫瘍内微小血管密度の増加は腫瘍の大きさ、リンパ節転移、TNM ステージ、予後の悪さと有意に相関した。dThdpase の発現は通常型膵癌の癌細胞および癌組織の間質細胞で観察され、腫瘍内微小血管密度と癌細胞における dThdpase の発現には有意な関係がみられた。IPMN における腫瘍内微小血管密度は、悪性 IPMN と良性 IPMN の間で有意な差が認められた。IPMN 内の隆起性病変が 6mm 以上の症例の腫瘍内微小血管密度は 6mm 未満の症例の腫瘍内微小血管密度より有意に増加していた。dThdpase の発現は IPMN の腫瘍細胞および間質細胞に強く、広範囲に観察された。p53 蛋白質の発現は通常型膵癌の 12 例（37.5%）に観察された。通常型膵癌では p53 の発現と術後成績との間に有意な関係がみられたが、癌の分化度、リンパ節転移、TNM ステージなど臨床病理学的因子には有意な相関がみられなかった。IPMN において、p53 蛋白質は良性 IPMN と正常の膵管細胞には発現せず、悪性 IPMN にのみ発現していた。c-kit 蛋白質は各種の腫瘍細胞において、正常の膵管細胞に比べて有意に発現していたが、通常型膵癌、IPMN、粘液性嚢胞腫瘍（MCN）それぞれの腫瘍細胞の間には有意差はみられなかった。c-kit 陽性の通常型膵癌は陰性のものに比較して予後が悪化する傾向を認めたが有意差はみられなかった。

結論：通常型膵癌において腫瘍の血管新生は腫瘍の進展に関与し、重要な予後因子になりうると考えられた。良性 IPMN と悪性 IPMN は血管新生に関して異なった態度を示した。腫瘍細胞や間質細胞における dThdpase の発現は IDC や IPMN の血管新生における dThdpase の必要性を示唆している。p53 蛋白質の発現は、IDC における有効な予後因子になる可能性が示唆された。また p53 は良性の IPMN が悪性に移行する際に重要な役割を果たすと考えられた。c-kit 蛋白質の発現は膵腫瘍の異常増殖において重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

平成 19 年 2 月 / 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： 馬 晋峰

論文題目： 通常型膵癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍における生物学的特徴に関する検討

審査委員：主審査委員 塚本 達二  
副審査委員 河田 純男  
副審査委員 北中 千史

審査終了日：平成 19 年 1 月 31 日

### 【 論文審査結果要旨 】

本研究では通常型膵癌 (Invasive ductal carcinoma: IDC) と膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) の特性を、1) 血管密度、2) 血管新生因子である dThdPase、3) p53 蛋白、4) c-kit 蛋白などの各種腫瘍生物学的な因子を免疫組織学的手法を用ることにより検討し、両腫瘍の生物学的特徴の解明を試みている。

血管密度は IDC ではリンパ節転移、予後と相関したのに対し、IPMN では良性悪性で差が認められ隆起性病変の大きさとも相関が認められた。dThdPase は IDC, IPMN とも腫瘍と間質で発現に差が認められた。p53 蛋白は IDC では治療成績と相関、IPMN でも悪性に発現するなど、悪性度との相関が両腫瘍系で認められた。c-kit 蛋白は両腫瘍系で腫瘍細胞での発現が明らかであった。

本研究の独創的な点は、IPMN の生物学的特性を血管密度、dThdPase、p53 蛋白、c-kit 蛋白発現の観点からはじめて明らかにした点である。IPMN の生物学的特徴の一端を解明した優れた研究であり、血管密度測定や p53 蛋白発現測定による IPMN の良性悪性判定や IPMN の分子標的治療の可能性を示すなど、今後の臨床応用も期待される有用な研究と考えられる。また、Hepatogastroenterology に本研究から 2 編の論文がアクセプトされている。

これらのことを勘案し、本審査委員会は本研究が学位 (医学) の授与に値するものと判定する。

(1, 200字以内)