

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

沼尾（三登）久美子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2753 号

学位申請者： ぬま お みと く み こ
沼 尾 （三登） 久 美 子

学位論文： Clinicopathological and prognostic significance of MUC13 and AGR2 expression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

（膵管内乳頭粘液性腫瘍における MUC13 と AGR2 の発現の臨床病理学的意義と予後予測）

著 者： Kumiko Mito, Michihiro Saito, Kohei Morita, Iruru Maetani, Naohiro Sata, Makiko Mieno, Noriyoshi Fukushima

公表誌： Pancreatology 18 (4) : 407-412, 2018

論文内容の要旨：

膵癌の死亡者数は年々増加傾向にある極めて予後不良な悪性腫瘍である。現在、前癌病変の一つとして膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) が考えられている。我々が日常臨床において遭遇する膵嚢胞性病変の約 21~33%を占める。近年は、その臨床病理学的特徴や関連する悪性化のリスクが示されている。そこで本研究では、膵癌の発育進展との関連が示唆される4つの分子(MUC13、AGR2、FUT8、FXD3)について IPMN における臨床病理学的意義を検討した。MUC13 は正常組織では主に粘膜保護の役割を担っており、細胞間接着にも関与している。膵癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌などで腫瘍の浸潤、転移に関与していると言われている。AGR2 は正常組織では細胞接着、細胞増殖に関与している。膵癌、大腸癌、食道癌、肺癌などで過剰発現が報告されている。FUT8 は受容体および接着分子の生物学的機能に影響を与えるとの報告がある。FUT8 は IPMN で発現が増加し、悪性化との関連が示唆されるとの報告がある。FXD3 はイオンチャンネル制御因子のひとつであり、核膜や細胞質内の中間径フィラメントに局在を示し、形態制御に関与していると言われている。膵癌、乳癌などで発現が増加するとされており、腫瘍増殖に関与するとの報告もある。

対象は2000年1月1日から2016年5月31日の間に自治医科大学附属病院で外科的に切除された IPMN104 症例 (110 病変)。規約に準じ IPMN low-grade (n=68;group1)、IPMN high-grade (n=16;group2)、IPMN with an associated invasive carcinoma (n=26;group3) に分類し、MUC13、AGR2、FUT8、FXD3 発現の臨床病理学的意義を検討した。

患者平均年齢は67歳（32-82歳）、男性67例、女性43例。我々はまず、group3で各分子の免疫染色を行った。MUC13は浸潤癌成分でよく発現しており、AGR2はほぼ全例で発現していた。既報告でIPMNでの増加が言われているFUT8はほとんど発現がみられなかった。FXD3も同様に発現がみられなかった。この結果から、MUC13とAGR2を選択し、全病変でこれらの免疫染色を行った。MUC13はgroup3で有意に発現していた（ $p < 0.001$ ）。また、group3の上皮内病変とgroup2を比較すると、同じ上皮内病変であってもgroup3の上皮内病変でより発現していた（ $p < 0.001$ ）。さらに、MUC13の発現は予後不良と相関を示した（ $p = 0.004$ ）。その他、年齢、性、腫瘍局在、組織亜型、脈管侵襲、神経侵襲との関連はなかった。AGR2はほぼ全例で発現していたが、浸潤癌かつ低分化成分での発現は低下傾向を示した。また、group3の26例のうち7例で発現低下が認められており、これらのうち5例が再発していた。しかしながら、AGR2の発現低下と腫瘍再発との関連についての統計学的有意差はみられなかった。

MUC13の発現は組織学的グレードによって増加することが分かった。さらに、group2とgroup3の管内成分におけるMUC13発現の感度、特異度を調べたところ、感度は低いものの特異度は高かった。悪性が疑わしい病変では、生検または穿刺細胞診にてMUC13が高発現していれば外科的治療が推奨され、MUC13がわずかしか発現していない、または発現していない場合は経過観察が推奨されるといったバイオマーカーになりうると思う。また、MUC13は予後と有意に相関しており、予後予測にも有用と思われる。今後、MUC13のさらなる研究が必要であると思う。また、今回の研究ではAGR2発現の喪失が再発に関与していると思われたが、症例数も少なく統計学的な関連は見出せなかった。しかしながら、AGR2の発現喪失は経過観察の頻度を決定するのに役立つ可能性はあると思われ、今後さらなる症例の蓄積と研究が望ましいと思う。

本研究の結論として、MUC13の過剰発現とAGR2発現の喪失は、IPMNの進行については予後不良をもたらす可能性がある。これらの分子を組み合わせることで、疾患の段階を判断し予後評価するのに有用となりうる。特にMUC13は、IPMN患者において有用なバイオマーカーである可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2753 号	氏 名	沼 尾 (三登) 久 美 子
学位審査担当者	主 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	高 橋 啓
	副 査	渡 邊 学
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	斉 田 芳 久
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) において膵癌の発育進展との関連が示唆される 4 つの分子 (MUC13、AGR2、FUT8、FXYD3) について臨床病理学的意義を検討した。対象は 2000 年 1 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日の間に自治医科大学附属病院で外科的に切除された IPMN104 症例 (110 病変)。規約に準じ IPMN low-grade (n=68;group1)、IPMN high-grade (n=16;group2)、IPMN with an associated invasive carcinoma (n=26;group3) に分類し、MUC13、AGR2、FUT8、FXYD3 発現の臨床病理学的意義を検討した。FUT8、FXYD3 は、発現しないことより、MUC13 および AGR2 について検討した。MUC13 は group3 で有意に発現した (p<0.001)。また、group3 の上皮内病変と group2 を比較すると、group3 の上皮内病変でより発現した (p<0.001)。さらに、MUC13 の発現は予後不良と相関を示した (p=0.004)。年齢、性、腫瘍局在、組織亜型、脈管侵襲、神経侵襲との関連はなかった。AGR2 はほぼ全例で発現したが、浸潤癌かつ低分化成分での発現は低下傾向を示した。また、group3 の 26 例のうち 7 例で発現低下を認め、これらのうち 5 例が再発した。AGR2 の発現低下と腫瘍再発との関連についての統計学的有意差は認めなかった。</p> <p>MUC13 の発現は組織学的グレードによって増加することが分かった。さらに、group2 と group3 の管内成分における MUC13 発現の感度、特異度を調べたところ、感度は低いものの特異度は高かった。悪性が疑わしい病変では、生検または膵液細胞診にて MUC13 が高発現していれば外科的治療が推奨され、MUC13 が発現が少ない場合は経過観察が推奨されると考えた。また、MUC13 は予後と有意に相関し、予後予測にも有用と思われる。MUC13 の過剰発現と AGR2 発現の喪失は、IPMN の進行や予後不良を推察できる可能性がある。MUC13 および AGR2 は、IPMN 患者における有用なバイオマーカーになる可能性がある。</p> <p>2019 年 5 月 29 日に学位審査会が開催され、5 名の出席者 (事前審査 1 名) で審査が行われた。研究要旨の発表後に活発な討議がなされた。膵液細胞診や生検組織で MUC13 や AGR2 は調べることができるのか、AGR2 の発現低下は低分化型癌や再発群に多いが、その場合は追加切除するのか、MUC13 の発現の有無で予後を比較しているが非浸潤癌と浸潤癌を比較しているのではないのか、などが質問されたが、申請者は本研究の背景、制限、今後の展望などを含めて適切かつ丁寧に回答した。以上より、IPMN における MUC13 および AGR2 の発現と腫瘍悪性度を評価した本研究の意義は高く、審査委員全員一致で、学位授与に値すると結論に至り、学位審査会を終了した。</p>		