

論 文 内 容 要 旨

題目 Loss of Secreted Frizzled-Related Protein-1 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma

(Secreted Frizzled-Related Protein-1 発現低下は肝内胆管癌において予後不良と関係している)

著者 Mandakhnaran Davaadorj, Yu Saito, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Chie Takasu, Shinichiro Yamada, Teraoku Hiroki, Masato Yoshikawa, Mitsuo Shimada

平成 29 年発行 European Journal of Surgical Oncology に掲載予定

内容要旨

胃・大腸・膵癌など様々な消化器癌における Wnt/ β catenin シグナルの異常活性化が発癌・癌進展に関与することが報告されており、同シグナルを標的とした薬剤の開発が行われている。特に Wnt のアンタゴニストとして作用するのが、分泌型 Wnt 阻害蛋白である Secreted Frizzled-Related Protein (SFRP) であり、その subtype である SFRP1 の発現低下は腎細胞癌あるいは卵巣癌における腫瘍悪性度獲得との関連が報告されている。また大腸癌においては DNA メチル化異常による SFRP1 遺伝子の高頻度の不活化が報告されている。しかしながら、肝内胆管癌における SFRP1 発現や Wnt/ β catenin シグナルに関する報告はこれまでにない。

本研究では、肝内胆管癌切除症例を対象とし、癌部における SFRP1 発現を免疫組織染色により評価し陰性群と陽性群の 2 群に分け、臨床病理学的因子との相関を検討した。また SFRP1 発現と β catenin 発現の相関を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- (1) SFRP1 陰性群は、非治癒切除と有意に相関したものの、他の臨床病理学的因子との相関は認めなかった。再発パターンでは、SFRP1 陰性群で肝外再発が多かった。
- (2) 累積生存率に関しては、SFRP1 陰性群の 5 年生存率 (8.1%) は SFRP 陽性群 (44.6%) に比し有意に不良であった。単変量解析では、SFRP1 陰性の他、腫瘍サイズ、根治度、肉眼型、腫瘍部位、進行度、リンパ節転移、脈管侵襲、肝内転移が予後規定因子として同定され、多変量解析では腫瘍部位、進行度、SFRP1 陰性が独立予後規定因子であった。

様式 (8)

- (3) 無再発生存に関しては、SFRP1 陰性群の 5 年無再発生存率 (5.4%) は SFRP1 陽性群 (30.5%) に比し有意に不良であった。単変量解析では、SFRP1 陰性の他、根治度、肉眼型、進行度、リンパ節転移、脈管侵襲、肝内転移が予後規定因子として同定され、多変量解析では SFRP1 陰性のみが独立再発規定因子として同定された。
- (4) SFRP1 陰性群では 70% の症例で β catenin 発現が陽性であったが、SFRP1 陽性群では 30% のみが陽性であり、SFRP1 発現と β catenin の発現には逆相関を認めた。

以上より、肝内胆管癌において SFRP1 発現低下は予後規定因子ならびに再発規定因子になることが明らかになるとともに、そのメカニズムとして Wnt / β catenin シグナルを介した腫瘍悪性度増強に関係することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1312号	氏名	Mandakhnaran Davaadorj
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 常山 幸一		

題目 Loss of Secreted Frizzled-Related Protein-1 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma

(Secreted Frizzled-Related Protein-1 発現低下は肝内胆管癌において予後不良と関係している)

著者 Mandakhnaran Davaadorj, Yu Saito, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Chie Takasu, Shinichiro Yamada, Teraoku Hiroki, Masato Yoshikawa, Mitsuo Shimada
 平成 29 年発行 European Journal of Surgical Oncology に掲載予定
 (主任教授 島田 光生)

要旨 胃・大腸・膵癌など様々な癌で Wnt / β catenin シグナルの異常活性化が発癌・癌進展に関与することが報告されており、同シグナルを標的とした薬剤の開発が行われている。特に Wnt のアンタゴニストとして作用するのが、分泌型 Wnt 阻害蛋白 Secreted Frizzled-Related Protein (SFRP) であり、その subtype である SFRP1 の発現低下は腎細胞癌や卵巣癌で悪性度獲得との関連が報告されている。大腸癌では DNA メチル化異常による SFRP1 遺伝子の不活性化が報告されているが、肝内胆管癌における SFRP1 発現や Wnt / β catenin シグナルに関する報告はこれまでにない。

申請者らは、肝内胆管癌切除症例を対象とし、癌部における SFRP1 発現を免疫組織染色により陰性群と陽性群の 2 群に分け、臨床病理学的因子との相関を検討した。また、SFRP1 発現と β catenin 発現の相関を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

(1) SFRP1 陰性群は、非治癒切除と相関したものの、他の臨床病

理学的因子との相関は認めなかった。再発パターンでは、SFRP1 陰性群で肝外再発が多かった。

- (2) 累積生存率に関しては、SFRP1 陰性群の5年生存率(8.1%)は陽性群(44.6%)に比し不良であった。単変量解析では、SFRP1 陰性の他、腫瘍サイズ、根治度、肉眼型、腫瘍局在、進行度、リンパ節転移、脈管侵襲、肝内転移が予後規定因子として同定され、多変量解析では腫瘍局在、進行度、SFRP1 陰性が独立予後規定因子であった。
- (3) 無再発生存に関しては、SFRP1 陰性群の5年無再発生存率(5.4%)は陽性群(30.5%)に比し不良であった。単変量解析では、SFRP1 陰性の他、根治度、肉眼型、進行度、リンパ節転移、脈管侵襲、肝内転移が予後規定因子として同定され、多変量解析では SFRP1 陰性のみが独立再発規定因子であった。
- (4) SFRP1 陰性群では70%の症例で β catenin 発現が陽性であったが、陽性群では30%のみが陽性であり、SFRP1 発現と β catenin の発現には逆相関を認めた。

以上より、肝内胆管癌において SFRP1 発現低下は、予後ならびに再発規定因子になることが明らかになるとともに、そのメカニズムとして Wnt / β catenin シグナルを介した悪性度増強が関係することが示唆された。本研究は、肝内胆管癌の生物学的悪性度解明に有益な示唆を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判断した。