

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Clinicopathological significance of Nectin-4 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma」
(浸潤性膵管癌における Nectin-4 発現の意義に関する臨床病理学的検討)

学位申請者 川西 彩

本論文は、258 症例の膵管癌外科的切除症例の切除標本において、nectin-like molecule 4 (Nectin-4) を免疫組織化学にて解析し、その臨床病理学意義、予後との関連を明らかにした論文である。

Nectin は細胞接着因子の一つで有り、Nectin-1 から Nectin-5 までの 5 つのメンバーの存在が知られている。このうち Nectin-1 や Nectin-5 は比較的良く研究されているが、Nectin-4 についてはその機能などについてほとんど知られていない。本研究では 258 例の膵管癌切除標本において、Nectin-4 の発現を免疫組織化学にて解析し、その臨床病理学的意義を検討している。さらに、標本の一部に認められた前がん病変である pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) においても Nectin-4 の発現を解析し、膵管癌と比較している。その結果、膵管癌 258 例中、118 例 (46%) が Nectin-4 陽性、140 例 (54%) が Nectin-4 陰性であった。臨床病期別では、高分化 (G1) で 59.8%、低分化 (G2, 3) で 38.6% が陽性であった。low-grade PanIN、high-grade PanIN での陽性率はそれぞれ 96.7%、62.5% であり、low-grade PanIN、high-grade PanIN、膵管癌高分化、膵管癌低分化と悪性度が高まるにつれて、Nectin-4 陽性率が低下することが明らかとなった。また予後との関連分析を行った結果、Nectin-4 陰性症例は陽性症例に比し、有意に予後不良であった。さらに申請者は悪性度や予後との関連がすでに報告されている細胞接着因子、E-cadherin についても検討している。E-cadherin 発現は Nectin-4 発現と有意な相関関係にあったが、E-cadherin は Nectin-4 と異なり、予後との関連を認めなかった。これらの知見は、Nectin-4 が膵管癌の発生や進行に関与している可能性を示唆しており、今後、その機能をさらに明らかにすることにより、膵管癌の進展機序の解明や早期診断につながるものと考えられた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 一般的には Nectin-4 は細胞間質に局在すると考えられているが、本論文の染色結果では細胞質および細胞膜に発現が認められた点について。
2. 膵管癌と大腸癌、乳癌などの他の悪性腫瘍における Nectin-4 の細胞内局在性について。
3. Nectin-4 陽性、陰性細胞によって細胞形態がどのように異なるのか。
4. Nectin-4 蛋白発現脱落は発癌に関して主に上皮内や浸潤部などの領域で発揮されているか？
5. 上皮の basolateral に局在する E-cadherin と Nectin-4 の細胞間接着に関する協調的作用について。
6. 腫瘍径と Nectin-4 の染色性には逆相関がみられた。この点について、どのような考察が可能であるのか。
7. 膵管癌における Nectin-4 分子の mRNA レベルでの発現と臨床病理学的パラメータとの相関について。
8. 30%以上 Nectin-4 が染色されたものを陽性とし、30%未満を陰性と定義しているがその根拠はあるのか。また E-cadherin は 25%以上染色されたものを陽性としているがその根拠はあるのか。
9. PanIN の病変は純粋な病変を用いたのか？癌に随伴する周囲の病変を材料として用いたのか？
10. Nectin-4 ノックアウトマウスを含め、機能の解析はどこまで進んでいるのか。
11. 多段階発がんを前提とした場合、Nectin-4 の位置付けは？

12. がん抑制遺伝子の可能性を明らかにする要件は？
13. 膵臓がん細胞の抗がん剤治療実験において留意すべき薬物代謝は？
14. Nec1-4 のバイオアッセイの可能性はどうか。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、さらには本人のこれまでの臨床経験によって育まれた知識とを駆使して十分な議論を行い、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、真摯な態度で的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、消化器内科学領域のみならず、細胞生物学、臨床腫瘍学、臨床病理学に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者川西 彩 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	加川	建弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	竹腰	進	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	田尻	琢磨	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	宮地	勇人	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	峯	徹哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）