

氏 名（本 籍）	にしもん れいじ 西紋 禮士 （ 香川県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 730 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Pancreatic ductal adenocarcinoma with acinar-to-ductal metaplasia-like cancer cells shows increased cellular proliferation
審 査 委 員	教授 中田 昌男 教授 上野 富雄 教授 大橋 一郎

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

浸潤性膵管癌は予後不良な悪性疾患であり、予後の改善のためには膵管癌の発癌機序を明らかにし、治療介入のための新規バイオマーカーの開発が期待されている。通常型膵癌は膵管上皮に遺伝子変異が蓄積し癌化すると考えられてきたが、遺伝子改変膵癌マウスモデルでは炎症に伴って誘起される腺房導管化生（acinar-ductal metaplasia；ADM）が形質転換し発癌に関与することが示されている。しかし、ヒト膵癌においては ADM の関与は明確にされていない。そこで筆者は、切除された膵癌組織において ADM 様の特性を持つ細胞の同定と、その腫瘍学的特徴を明らかにすることを目的とし研究を行った。2010 年から 2021 年に川崎医科大学附属病院で切除された浸潤性膵管癌 60 例を対象とし、腺房細胞に特異的な amylase と導管細胞に特異的な cytokeratin 19（CK19）について免疫組織染色を行い臨床病理学的に検討を行った。CK19 は全症例で陽性であったが、amylase は 16 例（26.7%）の癌細胞に陽性であり、この 16 例を ADM 様癌細胞を有する膵癌とした。ADM 様癌細胞を有する膵癌は、ADM 様癌細胞を伴わない膵癌と比較して有意に低分化癌が多く（ $p=0.015$ ）、細胞増殖能を示す Ki67 labeling index（Ki67 LI）が高値（20%以上）の症例も有意に多かった（ $p<0.001$ ）。膵炎随伴遺伝子改変マウスモデルにおいて ADM からの発癌過程で upregulation されるとされている anterior gradient protein 2（AGR2）は ADM 様癌細胞を伴う膵癌の 87.5%に陽性であった。また、膵癌の予後不良因子とされている MUC1 の発現も有意に多く認められた（ $p=0.005$ ）。多変量解析においても、Ki67 LI に有意差を認め（ $p=0.012$ ）、また MUC1 発現も高い傾向が見られた（ $p=0.067$ ）。しかし、生存率においては両者に差は見られなかった。以上の結果より、ヒトの浸潤性膵癌においても、ADM 様の特性を有する膵癌細胞が存在し、ADM 様癌細胞を有する膵癌は高い細胞増殖能を示すことが明らかとなった。本論文は、膵癌の発癌機序について新たな観点から検討を行ったものであり、今後の臨床への応用にも期待が持てる医学的価値の高い内容である。よって、学位論文に値すると判定した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、まず申請者から膵管癌の疫学、発癌に関する従来の見解と疑問点、本研究の着想に至っ

た経緯、研究の方法と結果、その科学的解釈ならびに今後の展望について約 15 分にわたりスライドを用いて説明が行われた。発表は要点が簡潔にまとめられており、申請者が本研究を十分に理解し自ら主導して実施したものであることがわかった。審査委員からは、ADM 様癌細胞の定義の妥当性、結果の解釈と発癌機序に関する考察、臨床的意義と今後の展望などについて詳細な質問がされた。本研究は少数例での免疫組織学的研究であるため発癌過程を明らかにするためには解明すべき課題も多い。また、その臨床的意義についても現時点では十分に解析されておらず、多数例での検討の必要性も指摘された。申請者は、これらの質問や指摘事項に対して、他の論文などを引用しながらひとつひとつ丁寧かつ真摯な態度で回答した。また、本研究の問題点や今後の研究の方向性についても具体的に論述することができた。これらの質疑応答からは、申請者が膵癌のみならず消化器悪性疾患に関する広く十分な知識を有し、かつ、旺盛な探求心と研究遂行に必要な能力を有していると評価することができた。審査委員で協議を行い、全員一致で最終試験を合格と判定した。