

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第711号	氏名	天野 翔太
審査委員会委員		主査氏名	小林 栄仁 (印)
		副査氏名	上田 貴威 (印)
		副査氏名	水上一 弘 (印)
<p>論文題目</p> <p>Apoptosis-related factors are relevant to progression of pancreatic neuroendocrine tumors (アポトーシス関連因子は膵神経内分泌腫瘍の進行に関係する)</p> <p>論文掲載雑誌名 World Journal of Surgical Oncology</p> <p>論文要旨</p> <p>膵神経内分泌腫瘍(PanNET)における薬物療法ではソマトスタチン製剤、分子標的治療薬、化学療法が現在用いられている。これらの治療薬は腫瘍の悪性度によって選択されるが、現時点では明確な選択基準はない。また、腫瘍の悪性度は核分裂数とKi-67指数によって規定されているが、この二つの因子はともに細胞増殖を反映する因子であり、アポトーシスに代表されるような細胞増殖を抑制する因子との関係については未だ明らかにされていない。本研究の目的はソマトスタチン受容体(SSTR)、アポトーシス関連因子(Survivin、XIAP、Caspase3)に加えて様々な腫瘍の悪性度評価に用いられているグルコーストランスポーター1(GLUT1)の発現と臨床病理学的因子との関係を検討し、最適な治療薬選択のためにPanNETの悪性度を評価することである。</p> <p>当院消化器・小児外科にて切除したPanNET47例を対象としGLUT1、アポトーシス阻害因子(Survivin、XIAP)、アポトーシス実行因子(Caspase3)、ソマトスタチン受容体(SSTR2a、SSTR5)の発現を免疫組織学染色法によって解析し、これらの発現と臨床病理学的因子及び予後との関連を検討した。</p> <p>結果PanNET47例のうち、GLUT1、Survivin、XIAP、Caspase3、SSTR2a、SSTR5の発現はそれぞれ24例(51.1%)、23例(48.9%)、20例(42.6%)、38例(80.9%)、32例(68.1%)、18例(38.3%)であった。GLUT1の発現は性別および核分裂数と有意に関連していた。SurvivinおよびXIAPの発現はT因子、病期、核分裂数が進行したもののほど有意に発現していた。Caspase3の発現はT因子、病期、核分裂数、グレードが低いもので有意に発現していた。全生存期間と無再発生存期間について検討を行ったところ、XIAP発現陽性群(n=20, 42.6%)は陰性群(n=27, 57.4%)に比べて全生存期間が有意に不良であった(p=0.044)。GLUT1、Survivin、Caspase3、SSTR2a、SSTR5の発現と全生存期間との間には有意な関連はみられなかった。</p> <p>考察： PanNETにおいて、SurvivinとXIAPはCaspase3を抑制することでアポトーシスを回避し、その結果として悪性度が上昇すると考えられた。また、XIAPはPanNETにおける予後不良因子として重要な役割を果たす可能性があると同時に治療の標的となり得る事が示唆された。</p> <p>本研究は、Survivin、XIAP、GLUT1はPanNETの悪性度と相関しており、特にXIAPの発現は予後不良の指標となり得ることが示唆された。これらのタンパク質の発現はPanNETの悪性度を評価し、最適な治療薬を選択するための有用な指標となる可能性があることを証明した。</p> <p>このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験の結果の要旨

審査区分 ① 課・論	第711号	氏名	天野翔太
審査委員会委員	主査氏名	小林 栄二	② 小林
	副査氏名	上田 貴威	③ 上田
	副査氏名	水戸 一弘	④ 水戸
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>目的について</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治療法について PRRT は日常診療で行われている医療なのでしょうか？ ✓ またお示しいただいた治療 MAP で大まかな治療方針はすでに決まっているのでは無いでしょうか？新たに本研究を行なった目的についてお教えてください。 <p>方法について</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ アポトーシス回避が悪性度形成に関与しているという仮説に基づいてスライド作成されていますが、糖代謝(GLUT1 の発現)の検討が加わった経緯を教えてください。 ✓ 本研究で標的にした予後因子を選択した基準・理由を述べてください。 ✓ NEC を検討症例に入れなかった理由を述べてください。 ✓ なぜカスパーゼ 3 を選択したのか？カスパーゼ 8, 9 のほうが、病態を把握するのに有用に思えるが？ ✓ 免疫染色の評価に関して。染色された細胞が 30%以上を陽性とした根拠を教えてください。 <p>結果について</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Survivin や XIAP と腫瘍の悪性度を示されたスライドが主要な結果かと理解していますがこれは既報でも報告されているのでしょうか？ ✓ 単変量解析のみであるが、多変量解析はしてみたのか？ ✓ Table2 の核分裂像と Ki-67 の陽性率が全く同じ割合だが、症例は異なっていたのか？ ✓ Survivin・XIAP・Caspase3 は核分裂像と相関しているのに、なぜ Ki-67 との相関がみられなかったのか？ ✓ OS で有意差が出たにも関わらず、RFS にて差が出なかった理由は何が考えられるのか？ ✓ Survivin・XIAP・Caspase3 の組み合わせで予後曲線を検討したか？ ✓ Table 4 の統計解析の方法について。 <p>考察について</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 今回の結果からは悪性度のバイオマーカーというより進行度のバイオマーカーを示しているように思うので、再度考察をお願いします。 ✓ 今回の検討で XIAP が予後規定因子となったのであれば、今後ステージが同じもの or 悪性度(Grade) が同じものの XIAP 陽性陰性で、カプランマイヤー曲線を作成すると、より精度の高い研究に発展できると思われる。 ✓ 本研究の新規性と今後の先生が考える PanNET の治療法について再度述べてください。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。 よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 天野 翔太

論 文 題 目

Apoptosis-related factors are relevant to progression of pancreatic neuroendocrine tumors

(アポトーシス関連因子は膵神経内分泌腫瘍の進行に関係する)

要 旨

緒言:

膵神経内分泌腫瘍(PanNET)における薬物療法ではソマトスタチン製剤、分子標的治療薬、化学療法が現在用いられている。これらの治療薬は腫瘍の悪性度によって選択されるが、現時点では明確な選択基準はない。また、腫瘍の悪性度は核分裂数と Ki-67 指数によって規定されているが、この二つの因子はともに細胞増殖を反映する因子であり、アポトーシスに代表されるような細胞増殖を抑制する因子との関係については未だ明らかにされていない。本研究の目的はソマトスタチン受容体(SSTR)、アポトーシス関連因子(Survivin、XIAP、Caspase3)に加えて様々な腫瘍の悪性度評価に用いられているグルコーストランスポーター1(GLUT1)の発現と臨床病理学的因子との関係を検討し、最適な治療薬選択のために PanNET の悪性度を評価することである。

研究対象及び方法:

2001年7月から2023年3月にかけて当院消化器・小児外科にて切除した PanNET47例を対象とした。GLUT1、アポトーシス阻害因子(Survivin、XIAP)、アポトーシス実行因子(Caspase3)、ソマトスタチ

ン受容体(SSTR2a、SSTR5)の発現を免疫組織学染色法によって解析し、これらの発現と臨床病理学的因子及び予後との関連を検討した。

結果：

PanNET47例のうち、GLUT1、Survivin、XIAP、Caspase3、SSTR2a、SSTR5の発現はそれぞれ24例(51.1%)、23例(48.9%)、20例(42.6%)、38例(80.9%)、32例(68.1%)、18例(38.3%)であった。GLUT1の発現は性別および核分裂数と有意に関連していた。SurvivinおよびXIAPの発現はT因子、病期、核分裂数が進行したものほど有意に発現していた。Caspase3の発現はT因子、病期、核分裂数、グレードが低いもので有意に発現していた。全生存期間と無再発生存期間について検討を行ったところ、XIAP発現陽性群(n=20, 42.6%)は陰性群(n=27, 57.4%)に比べて全生存期間が有意に不良であった(p=0.044)。GLUT1、Survivin、Caspase3、SSTR2a、SSTR5の発現と全生存期間との間には有意な関連はみられなかった。

考察：

PanNETにおいて、SurvivinとXIAPはCaspase3を抑制することでアポトーシスを回避し、その結果として悪性度が上昇すると考えられた。また、XIAPはPanNETにおける予後不良因子として重要な役割を果たす可能性があると同時に治療の標的となり得る事が示唆された。

結語：

Survivin、XIAP、GLUT1はPanNETの悪性度と相関しており、特にXIAPの発現は予後不良の指標となり得ることが示唆された。これらのタンパク質の発現はPanNETの悪性度を評価し、最適な治療薬を選択するための有用な指標となる可能性がある。