

氏名	表 静馬
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 5910 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Overexpression of folate receptor alpha is an independent prognostic factor for outcomes of pancreatic cancer patients (膵癌における葉酸レセプター α の発現と臨床病理学的意義についての検討)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 山田浩司 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

膵癌は予後不良な悪性腫瘍で、予後不良因子や新規治療ターゲットの同定が望まれている。葉酸受容体 α (FR α)は卵巣癌、乳癌、肺癌など腫瘍細胞では過剰発現が見られ、腫瘍増殖への寄与や、さらに患者の予後と関連することが知られている。一方、膵癌でもFR α の過剰発現が見られることが報告されているがその意義についての報告はなされていない。今回、我々は原発性膵癌100人を対象として、FR α の発現の有無と、その臨床病理学的意義を明らかにすることを目的として本研究を行った。FR α の発現が見られたのは37症例で、63症例は発現が見られなかった。腫瘍の特性について、組織型、腫瘍径、局在、病期および切除後の残存の有無について両群間で差は見られなかった。生存曲線を作成し解析を行ったところ、全生存期間についてはFR α 陽性群(中央値563日)が陰性群(中央値639日)と比較して有意に予後不良であった(P=0.017)。不良な全生存期間に寄与する因子として、単変量解析ではFR- α の発現、進行したpT病期またはpN病期、遠隔転移の有無、CA19-9高値が同定された。さらに多変量解析では、FR- α の発現、進行したpN病期、CA19-9高値が独立した予後不良因子であった。これらの結果より、FR α が膵癌の新規治療ターゲットになりうる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

葉酸受容体 α (FR α)は卵巣癌、乳癌、肺癌などで過剰発現がみられ、腫瘍増殖への関与が知られているが、本研究は予後不良な膵癌においてFR α の予後への関与を検討した後方視的臨床研究である。岡山大学病院および関連病院で切除された100例の原発性膵癌組織で、免疫組織学的にFR α の発現を検討したところ、37症例で高発現が観察された。組織型、腫瘍径、局在、病期、切除後の腫瘍遺残については、FR α 陽性群、陰性群で差は認められなかった。また、無増悪生存期間(PFS)では両群間に有意差はみられなかったが、全生存期間(OS)ではFR α 陽性群が有意に予後不良であった。多変量解析ではFR α の発現、pN、病期、CA19-9高値が独立した予後不良因子であり、FR α 陽性群ではCA19-9低値、逆にFR α 陰性群ではCA19-9高値であった。本研究により、FR α が膵癌の新たな分子標的となる可能性が示唆された。

委員からは、膵癌においてFR α に着眼した根拠について質問があったが、他の癌腫で高発現が報告されているためとの回答であった。また、膵癌細胞での染色で30%以上をカットオフ値とした理由も質問されたが、OSで最も差がみられる値であったためとの回答であった。さらに、FR α のシグナル伝達経路における基礎的解析も興味深いとの指摘があった。

本研究は、進行膵癌においてFR α の発現が予後不良因子となる可能性を示した点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。