

最終試験の結果の要旨

報告番号	総論第 36 号	学位申請者	平木 翼
審査委員	主査	井戸 章雄	学 位
	副査	古川 龍彦	副査
	副査	郡山 千早	副査
<p>主査および副査の5名は、平成31年3月7日、学位申請者 平木 翼 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) MUC2は他臓器の癌では予後良好因子と報告されているが、なぜ胆嚢癌でだけ予後不良因子となるのか。 (回答) 正確な機序は不明である。肝外胆管で腺腫では細胞質内にMUC2-mRNAの発現を認めるが、癌では認めないとの報告や、正常の胆嚢上皮では発現しないが、腫瘍細胞ではMUC2が異常発現しているということもあり、それらが関与している可能性がある。</p> <p>質問2) 胆管系では合流異常に起因する長年の刺激による発癌もあるが、関係してないか。 (回答) 今回解析した症例に胆管合流異常は含まれていない。</p> <p>質問3) なぜ多変量解析でリンパ管侵襲のみ95%信頼区間が「-」になる方で計算したのか。 (回答) 単変量解析で95%信頼区間が「+」の方に偏りがあったので、そのままのデータを用いて解析を行った。</p> <p>質問4) MUC1は多くの臓器の癌で予後不良因子と報告されているが、胆道系で腫瘍マーカーとして用いられないのはなぜか。 (回答) 腫瘍細胞で発現しているMUC1の糖鎖の研究が充分に進んでいないためと考える。また、分泌されるC末端サブユニットではなく細胞質内ドメインであるN末端サブユニットが病態に関与しているためと考える。</p> <p>質問5) N末端サブユニットが増えていけば、細胞外に分泌されるC末端サブユニットも増えるのではないか。 (回答) ご指摘の通り、C末端サブユニットも増えると推測される。</p> <p>質問6) MUC1の発現が浸潤部で目立つことが示されているが、症例によるバラツキはどの程度あったのか。 (回答) 高発現群の多くの症例では、MUC1の発現は浸潤部に高度で、粘膜内では疎らであった。膨張性発育を示す症例より浸潤性発育を示す症例でMUC1の発現が高いという報告もある。</p> <p>質問7) MUC2は神経侵襲と関連があるとのことだが、そういった症例がとくに予後が悪いのか。 (回答) MUC2について神経侵襲と予後との関連については今回検討していない。</p> <p>質問8) 胆管癌と胆嚢管癌、胆嚢癌でMUC1とMUC2の発現・意義が異なるのか。 (回答) 今回検討した症例には胆嚢管癌は含まれない。胆管癌や胆嚢管癌とでは発現が異なっている可能性があるが、その意義については今後の研究課題と考えている。</p> <p>質問9) MUC1のC末端サブユニットとN末端サブユニットの切断は何をきっかけに生じるのか。 (回答) 切断の契機については、実験レベルでもほとんど述べられておらず、今後の研究課題である。</p> <p>質問10) N末端部のMUC1が細胞増殖に関わるという理解でよいか。 (回答) N末端サブユニットが細胞増殖に関与しているという実験レベルでの報告があり、胆嚢癌でも同様のことが起こっていると考えている。</p> <p>質問11) 他臓器の癌でMUC2が予後良好因子であるならば、他の臓器では正常粘膜でも発現しているのか。 (回答) MUC2は腸型の分泌型ムチンであり、腸管上皮や腸上皮化生を示す上皮では発現している。</p>			

質問 12) Table 3 の Kaplan-Meier 曲線では、MUC1 は徐々に下降し、MUC2 では早期に下降しているのはなぜか。

(回答) MUC2 高発現群は低発現群に比して症例数が圧倒的に少ないためと考えている。正確な検討には MUC2 高発現群の症例数を増やす必要がある。

質問 13) 多変量解析でリンパ管侵襲の 95%信頼区間が「-」に偏っているのは、強い関連のある変数を用いたためか。

(回答) 交絡因子の除去についてはそれぞれの変数間で検定を行ったが、十分ではない可能性がある。

質問 14) 胆嚢癌の発生には性差や地域差があるが、それはなぜか。胆石との関連はあるのか。

(回答) 白人中年女性に多いと言われているが、これは遺伝よりは肥満と高脂肪食に関連すると考える。また、胆石症の 3%に発癌が見られ、一方、胆嚢癌患者では 60%に胆石が見られる。国内での地域差については確認していない。

質問 15) ROC 曲線を描く際に偽陰性症例、偽陽性症例はどのように確認したか。

(回答) Mann-Whitney U 検定で使用変数を決定し、ROC 曲線を描いた。閾値については、曲線下面積が 0.5 以上であることを確認し、感度と特異度の和が最大となるポイントとした。

質問 16) 相関係数のグラフで、直線が右肩上がりなのは 2 例の外れ値の影響が大きく、それらを除けば反比例のグラフになると思うがどう考えるか。

(回答) ご指摘の 2 例については MUC2 の発現率も 80-90%と非常に高く、再染色まで行い確認したがやはり同様の発現を示したため、正しく染色されていると判断し、症例に加えた。

質問 17) MUC1 の発現と浸潤は、 β カテニンシグナルで説明できるのか。

(回答) 腫瘍細胞において、切断された MUC1 の N 末端サブユニットの cytoplasmic tail (MUC1-CT) は細胞質内で α カテニンと E カドヘリンを繋いでいる β カテニンを解離させ E カドヘリンの接着活性を失わせることで、細胞間接着を妨げる。また MUC1-CT は β カテニンと結合し核内に移行することで CyclinD1 や c-myc 等の過剰発現を介して、異常な細胞増殖を誘導する。これらの作用により MUC1 の発現が癌の浸潤に関与している可能性がある。

質問 18) MUC1 高発現と MUC2 低発現が血管侵襲や予後不良に関わる点において、MUC1 と MUC2 には相互作用があるのか、それぞれが独立して機能しているのか。

(回答) 今回の研究では両者の機能的な関連については検討していない。

質問 19) MUC1 の glycosylation の低下と予後とに関連があるのか。

(回答) 今回使用した MUC1/DF3 抗体は glycosylation の低下したコア蛋白を認識する抗体であり、浸潤部での腫瘍細胞に発現が目立つことから、glycosylation の低下と予後不良には関係があると考えられる。

質問 20) 腫瘍の大きさや年齢などにバラツキが大きいのと思われる。相関係数のグラフで極端に MUC2 の発現が高い 2 例について、何か特徴はないか。

(回答) 年齢について中央値を極端に外れているということはない。また大きさも一例は 8cm 大と巨大腫瘍であったが、もう一例は 3cm 程度で中央値に近いものであった。

質問 21) 胃で腸上皮化生が起こると発現するムチンは MUC2 になるのか。

(回答) MUC2 が発現する。

質問 22) 膜結合型ムチンや分泌型ムチンで、糖鎖の違いはあるのか。

(回答) 糖鎖の主たる構造は N-アセチルガラクトサミンであり、ムチン型糖鎖とも呼ばれる。その他、N-アセチルグルコサミンや O-ガラクトースなど様々な糖鎖が知られ、同じ分泌型でも胃型と腸型で違いがあることも知られている。

質問 23) 細胞質内ドメインによるシグナルの強さを規定するのは発現量か、それともドメイン切断部にあるのか。

(回答) 細胞内外のサブユニットの切断がシグナルの強さを規定するのではなく、発現量によるところが大きいと考えられる。

質問 24) 胃粘膜でも腸上皮化生が生じれば MUC2 が発現するように、MUC1 も非腫瘍部で発現することはないのか。

(回答) MUC1 は正常の胆嚢粘膜では発現しないとされているが、胆石性慢性胆嚢炎では上皮に MUC1 が発現することが知られている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。