

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域消化器外科学分野 氏名 齋藤 傑
<p>(論文題目) Worsened outcome in patients with pancreatic ductal carcinoma on long-term diabetes: association with E-cadherin1 (CDH1) promoter methylation (2型糖尿病長期罹患により膵導管癌患者の予後は増悪する: E-cadherin1(CDH1)プロモーター領域のメチル化との関連)</p>	
<p><b>【背景】</b>膵導管癌 (PDC) は悪性度が非常に高く、予後不良であるにもかかわらず、近年世界的に増加傾向にある癌腫である。切除不能な状態で発見されることが多く、新規診断法とともにその治療法の確立が望まれている。2型糖尿病 (T2D) は、PDC 発症の危険因子として知られている。さらに、T2D の罹患期間が PDC の予後に影響を及ぼすという報告も存在するが、その機序は未だ明らかになっていない。近年、後天的遺伝子修飾の 1 つとして知られる遺伝子プロモーター領域のメチル化が多くの癌腫の発症・進展に影響を及ぼすことが明らかになってきている。PDC においても、CDKN2A (P16: 細胞周期の制御因子) や CDH1 (E-cadherin1: 細胞接着因子) といった遺伝子プロモーター領域のメチル化が発症・進展に寄与していると報告されている。一般的にメチル化の誘発因子である活性酸素種や炎症性サイトカインは、T2D により産生が亢進される。従って、T2D が PDC メチル化に対し影響を及ぼしている可能性が示唆されるものの、その関連性についての報告はこれまでに存在しない。</p> <p><b>【対象と方法】</b>2006 年 10 月から 2014 年 12 月までの期間で、弘前大学医学部附属病院において PDC と診断され手術を施行された 109 例と、PDC 既往のない剖検症例 42 例を対象とした。PDC 症例は、T2D 罹患期間により non-DM (59 例)、short-DM (17 例) (発症 3 年未満)、long-DM (33 例) (発症 3 年以上) の 3 群に分類した。剖検例は、T2D 既往のない Control (23 例)、T2D 既往のある T2DM (19 例) の 2 群に分類した。各症例の組織切片を用いて、メチル化特異的 PCR 法による CDKN2A および CDH1 プロモーター領域のメチル化状態解析、免疫組織化学染色による蛋白発現解析を施行した。PDC 症例では癌組織のみならず、癌近傍正常組織においても解析を行った。PDC 症例の臨床病理学的因子を抽出し、予後因子について検討した。</p> <p><b>【結果】</b>PDC 症例において、long-DM 群は他 2 群と比較し、有意に低分化な組織型が多かった (non-DM vs short-DM vs long-DM: 22.0% vs 23.6% vs 57.6%)。また、遠隔転移も有意に増加していた (non-DM vs short-DM vs long-DM: 55.9% vs 41.2% vs 78.8%)。メチル化解析では、CDKN2A は PDC 症例の癌組織において、long-DM 群では他 2 群と比較し有意にメチル化が増加していた (non-DM vs short-DM vs long-DM: 10% vs 6% vs 30%)。一方、CDH1 は、PDC 症例の癌組織のみならず癌近傍正常組織においても、long-DM 群では他 2 群と比較し有意に DNA メチル化が増加していた (癌組織: non-DM vs short-DM vs long-DM: 22% vs 18% vs 61%, 癌近傍正常組織: non-DM vs short-DM vs long-DM: 7% vs 6% vs 30%)。さらに、剖検例の T2DM 群でも control と比較し有意にメチル化が増加していた (control vs T2DM: 0% vs 30%)。免疫組織化学染色では、CDKN2A は PDC 症例、剖検例ともに各群での蛋白発現の有意差は認められなかった。一方、CDH1 は PDC 症例の癌組織において long-DM 群では他 2 群と比較し有意に蛋白発現低下が認められ (score <math>\leq</math> 2: non-DM vs short-DM vs long-DM: 35% vs 23% vs 78%)、癌近傍組織においても低下傾向が認められた (score <math>\leq</math></p>	

2: non-DM vs short-DM vs long-DM: 6% vs 0% vs 17%)。予後解析では、long-DM 群は他 2 群と比較し有意に予後不良であった (non-DM vs short-DM vs long-DM: 26.6 ヶ月 vs 38.2 ヶ月 vs 17.6 ヶ月)。また、CDH1 プロモーター領域のメチル化を有する群は、メチル化のない群と比較し有意に予後不良であった (メチル化 (+) vs (-): 17.1 ヶ月 vs 28.7 ヶ月)。PDC 症例における予後因子の単変量・多変量解析では、long-DM および CDH1 プロモーター領域のメチル化は独立した予後規定因子であった (long-DM: Hazard ratio=1.71, 95%CI=1.01-2.90,  $p<0.05$ , CDH1 プロモーター領域メチル化: Hazard ratio=1.80, 95%CI=1.06-3.05,  $p<0.05$ )。

【結語】 T2D 長期罹患は PDC における予後不良因子であることが明らかになった。その機序に、CDH1 プロモーター領域のメチル化の亢進が考えられた。T2D および CDH1 プロモーター領域のメチル化は、PDC 患者に対する新たな治療標的になりうると考えられた。

(2016 字)