

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域消化器外科学教育研究分野 氏名 梅津 誠子
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 廣田 和美 副 査 福田 眞作 副 査 中澤 満
<p>(論文題目) Diabetes, an independent poor prognostic factor of non-B non-C hepatocellular carcinoma, correlates with dihydropyrimidinase-like 3 promoter methylation</p> <p>(糖尿病は DPYSL3 プロモーター領域メチル化を介した非 B 非 C 肝癌の独立予後不良因子である)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>近年、2 型糖尿病(T2DM)は肝細胞癌(HCC)をはじめとする悪性新生物の発症リスク因子であるとされ、T2DM 患者の死亡原因は悪性新生物が最も高く、その中でも HCC が最も多い。また、本邦では、T2DM や肥満が発症因子の 1 つとされる非 B 非 C 型肝癌(NBNC-HCC)が増加傾向にある。HCC と T2DM の共通の病態の一つに後天的遺伝子修飾がある。プロモーター領域の過剰メチル化(PM)は癌の発症と進展因子であると同時に、T2DM の病態形成にも関与している。ウイルス性 HCC においても PM は癌関連細胞間接着分子の dihydropyrimidinase-like 3(DPYSL3)の発現を低下させ、その発症および進行を促進する。さらに、T2DM の長期罹患により CDH1 遺伝子の PM が惹起され、膵導管癌の予後不良に関係することも報告されている。しかし、T2DM が PM を介して、NBNC-HCC の予後不良に関与するかどうかは不明であるため、本研究では T2DM による NBNC 対する臨床病理学的変化、予後への影響並びに PM の関与を、2005 年 1 月-2016 年 12 月に NBNC-HCC に対して初回肝切除術を施行した 93 例を対象として検討した。HBs 抗体抗原、HCV 抗体全て陰性例を NBNC-HCC とし、糖尿病群(DM 群、男 42/女 5 例)と非糖尿病群(nDM 群、男 36/女 10 例)の 2 群に分けた。ホルマリン固定パラフィン包埋癌組織より DNA を抽出し、ビスルファイト処理後、メチル化特異的 PCR 法により DPYSL3、がん抑制タンパク質であるサイクリン依存性キナーゼ阻害 2A(CDK2NA)のプロモーター領域のメチル化状態を解析した。DPYSL3 の発現を免疫染色でスコアリングし評価した([染色強度: 0-3]+[染色範囲: 0-3]=[計: 0-6 点])。また、2 群間の臨床病理学的特徴及び長期予後を比較検討した。その結果、DM 群と nDM 群で年齢、BMI、背景肝、飲酒歴、喫煙歴に有意差はなかった。しかし、pT3/4 症例(nDM 群 37% vs DM 群 66%、$p<0.05$)や HbA1c($p<0.01$)が DM 群で有意に高かった。また、DPYSL3 の PM は、DM 群の癌組織で有意に増加していた(nDM 群 22% vs DM 群 77%、$p<0.01$)。癌近傍非癌組織でも同様であった($p<0.01$)。DPYSL3 の発現は DM 群で低下し($p<0.01$)、PM とは逆相関していた($p<0.01$)。CDK2NA の PM は 2 群間で有意差なく、発現も差がなかった。疾患特異的生存期間(DSS)、全生存期間(OS)は有意に DM 群が短かった(<0.05, 0.01)。多変量解析では肝静脈侵襲、多発腫瘍、T2DM 歴、DPYSL3 の PM が独立予後不良因子であった。本研究では、T2DM が NBNC-HCC の DSS 及び OS を短縮させることを明らかにした。また、DPYSL3 は細胞接着因子であるため、T2DM による PM 亢進、DPYSL3 発現低下が NBNC-HCC の病理学的各因子を悪化させていると考えられた。</p> <p>本研究は、T2DM が NBNC-HCC の予後不良因子であり、DPYSL3 の PM がその病態に関与している可能性を示しており、新しい知見を含んでいることから学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Scientific Reports 2020; 10(1): 1156.