

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

石井 範洋 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Reduced FBXW7 expression in pancreatic cancer correlates with poor prognosis, and chemotherapeutic resistance via accumulation of MCL1

（膵癌におけるFBXW7低発現は予後不良と関連し、MCL1の蓄積を介した化学療法抵抗性に関与する）

Oncotarget. 2017 Nov 6;8:112636-46.

Norihiro Ishii, Kenichiro Araki, Takehiko Yokobori, Dorgormaa Gantumur, Takahiro Yamanaka, Bolag Altan, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Yasuo Hosouchi, Hiroyuki Kuwano and Ken Shirabe

論文の要旨及び判定理由

膵癌は5年生存率10%未満と予後不良であり、膵癌が難治性である理由として早期に進行・転移し、化学療法に抵抗性であることが挙げられている。これら膵癌患者の予後改善のためにも治療抵抗性に関わるメカニズムの解明や新たな治療標的の開発が求められている。今回FBXW7という分子に着目し検討を行った。FBXW7はユビキチンリガーゼの一種であり、その発現が胃癌や食道癌などで予後や悪性度と関わることが報告されている。また、標的蛋白の一つであるMCL1は抗癌剤感受性に関わる因子として報告されている。今回膵癌におけるFBXW7発現意義およびMCL1を介した抗癌剤抵抗性について検討を行った。膵癌切除122例を対象にFBXW7発現を免疫染色で評価し、低発現54例、高発現68例であった。FBXW7発現はMCL1発現と有意に逆相関しており（ $P=0.032$ ）、臨床病理学的因子では静脈侵襲と有意な関係を認め、低発現群でより高度な静脈侵襲であった（ $P=0.037$ ）。予後との関係では全生存率においてFBXW7低発現群で有意に予後不良であり（ $P=0.009$ ）。多変量解析では独立予後不良因子となった（ $P=0.039$ ）。また、術後Gemcitabineで治療された95例で検討するとFBXW7低発現群は有意に予後不良であり（ $P=0.007$ ）、予後不良の原因は化学療法抵抗性に起因する可能性がある。In vitroでは、FBXW7抑制膵癌細胞株ではMCL1発現が増加し、増殖能・遊走能・浸潤能の亢進を認め、Gemcitabineおよびnab-paclitaxelに対して抵抗性を示した。FBXW7抑制細胞株でMCL1抑制を行うと、抗癌剤抵抗性が解除された。

以上の研究はFBXW7が膵癌の予後予測マーカーとして有用であり、FBXW7/MCL1の関連は治療標的として有用であることを明らかとしており、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成30年2月5日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態腫瘍薬理学分野担任	西山 正彦	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

（様式6 2頁目）

参考論文

1. Poor prognosis in cholangiocarcinoma patients with low FBXW7 expression is improved by chemotherapy.

（胆管癌患者のFBXW7低発現による予後不良は化学療法により改善する）

Oncol Lett. 2017;13:3653-61.

Ishii N, Araki K, Yokobori T, Watanabe A, Tsukagoshi M, Kubo N, Suzuki H, Saito F, Altan B, Hosouchi Y, Shirabe K, Kuwano H

2. Small cholangiolocellular carcinoma that was difficult to distinguish from cholangiocellular carcinoma:

a case report. （肝内胆管癌と鑑別が困難であった小型細胆管細胞癌の1例）

Surg Case Rep. 2017;15;3:103.

Ishii N, Araki K, Yamanaka T, Handa T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Aishima S, Kuwano H, Shirabe K.

3. Presence of Cytokeratin 19-Expressing Cholangiocarcinoma-Like Tumour in a Liver Metastatic Lesion of Rectal Neuroendocrine Tumour.

（直腸神経内分泌腫瘍の肝転移病変においてサイトケラチン19発現胆管癌様腫瘍を認めた一例）

Case Rep Gastroenterol. 2016;12;10:431-9.

Ishii N, Araki K, Yokobori T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Hirai K, Shirabe K, Kuwano H.

外 6編

最終試験の結果の要旨

膵癌再発時の治療方針について試問し満足すべき解答を得た。

（平成30年2月5日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

肝胆膵外科学分野担任

調 憲

印

群馬大学教授（医学系研究科）

腫瘍放射線学分野担任

中野 隆史

印

試験科目

主専攻分野

肝胆膵外科学

A

副専攻分野

腫瘍放射線学

A