九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Different expression of glucose transporters in the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma

久保, 雄一郎

https://hdl.handle.net/2324/1560380

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

（別紙様式２）

氏　　名	久保　雄一郎
論　文　名	Different expression of glucose transporters in the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　田口　智章 副　査　　九州大学　　教授　　鈴木　聡 副　査　　九州大学　　教授　　岩城　徹

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

グルコーストランスポーター1(Glicose transporter-1; GLUT-1)は様々な癌腫で発現を認め、予後不良との関連が知られている。胆管上皮内腫瘍性病変(Biliary intraepithelial neoplasia;BilIN)は浸潤性胆管癌の前駆病変あるいは非浸潤性の病変と考えられている。

我々は、149 症例の肝内胆管癌と 39 症例の BilIN において、免疫組織化学的に GLUT-1 および GLUT-2 の蛋白発現について調査し、臨床病理学的事項や予後との関連について検討した。さらに、GLUT-1 の機能解析として、肝内胆管癌細胞株および GLUT-1 siRNA を用いて、肝内胆管癌細胞の遊走能および浸潤能の変化を調査した。

肝内胆管癌において、GLUT-1 の発現は壊死部周囲により高頻度に認められ、一方、GLUT-2 の発現は大型胆管の病変で発現が見られる傾向があった。GLUT-1 陰性群と比較し、GLUT-1 陽性群では有意に、腫瘍径が大きく(P=0.0031)、低分化の病変が多く(P<0.0001)、リンパ管浸潤(P=0.0031)、リンパ節転移(P<0.0001)が高頻度に認められ、HIF-1α は高発現していた(P=0.0297)。GLUT-2 陽性群では、高分化型の病変が多く(P<0.0015)、傍肝門型の頻度が高く(P<0.0001)、神経周囲浸潤(P=0.0049)やリンパ節転移(P=0.0248)が高頻度に認められた。GLUT-1 陽性群は、GLUT-1 陰性群と比較し、有意に腫瘍関連生存率が不良であった(P=0.0001)。GLUT-1 siRNA を導入した肝内胆管癌細胞株では、control siRNA 導入株と比較し、有意に遊走細胞数、浸潤細胞数の減少が認められた。GLUT-1 はすべてのグレードの BilIN に発現が認められたのに対し、GLUT-2 は高異型度の BilIN のみに発現が認められた。

GLUT-1 の発現は生物学的悪性度および予後不良と関連し、肝内胆管癌において治療標的となりうることが予想された。また GLUT-2 の発現は大型胆管の発現に関連し、高異型度 BilIN 同定の一助となりうることが予測された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項につき種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。