

学位論文の要旨

Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker
in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent

(肝門部周囲胆管癌，遠位胆管癌における H M G A 2 発現の予後予測因子としての意義)

March, 2021

(2021 年 3 月)

Tomoaki Takahashi

高橋 智昭

Department of Gastroenterological Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員：遠藤 格 教授)

学位論文の要旨

Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent

(肝門部周囲胆管癌, 遠位胆管癌における H M G A 2 発現の予後予測因子としての意義)

doi:10.1016/j.ejso.2020.08.005

1. 序論

肝外胆管癌は予後不良な悪性腫瘍の一つであり, その主占拠部位により肝門部周囲胆管癌, 遠位胆管癌に分類される. 外科的切除が長期生存を期待できる唯一の治療法であるが, 再発率は高く, 治癒切除が得られた症例であっても 5 年生存率は肝門部周囲胆管癌が 25-40%(DeOliveira et al., 2007; Dinant et al., 2006; Madariaga et al., 1998; Miyazaki et al., 1998; Nagino et al., 1998; Nishio, Nagino, & Nimura, 2005), 遠位胆管癌は 27-44%(DeOliveira et al., 2007; Yoshida et al., 2002)と予後不良である. 上皮間葉転換(Epithelial mesenchymal transition: EMT)は上皮系細胞から間葉系細胞への形態変化を示す過程であり胎生期の臓器発生において重要な役割を果たすが悪性腫瘍においてはその浸潤能力, 転移能力の獲得に進展に関与する(Kalluri & Weinberg, 2009). High-mobility group AT-hook 2(HMGA2)は, 様々な悪性腫瘍において EMT を介して増殖・分化に関わり, 予後不良因子として報告されている(Zhang, Mo, & Wang, 2019). 本研究では肝外胆管癌に分類される肝門部周囲胆管癌, 遠位胆管癌における HMGA2 蛋白発現と臨床因子との関連を比較検討した.

2. 実験材料と方法

教室で 2009 年 1 月から 2016 年 12 月までに術前治療を施行せずに根治切除を企図して外科切除を行い, 組織型が腺癌であった, 肝門部周囲胆管癌 41 例と遠位胆管癌 39 例を対象とした. 対象症例の切除標本ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学染色で HMGA2 蛋白の発現を評価した. HMGA2 の発現と臨床病理学的因子や予後との関連を統計学的に解析, 検討した.

3. 結果

HMGA2 蛋白は一部の症例で腫瘍細胞の核濃染として発現を認めた。その発現量を 1 視野内における発現割合に応じて 4 段階に群分けを行い、発現割合の多い 2 群を HMGA2 陽性、少ない 2 群を HMGA2 陰性とし、2 群に群分けを行った。HMGA2 発現陽性率は、肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌それぞれで 51%と 41%であった。HMGA2 陽性群、陰性群の臨床病理学的因子を比較すると、肝門部周囲胆管癌では HMGA2 陽性群で血管侵襲($P=0.020$)、神経侵襲($P=0.048$)が有意に多く、遠位胆管癌では低分化腺癌が HMGA2 陽性群で有意に高率であった($P=0.013$)。生存分析では、HMGA2 陽性群は陰性群と比較し、全生存期間で肝門部周囲胆管癌($P=0.02$)、遠位胆管癌($P=0.0008$)いずれのサブタイプにおいても有意に予後不良であった。Cox 回帰比例ハザード分析では、肝門部周囲胆管癌で HMGA2 陽性($P=0.015$)とリンパ節転移陽性($P=0.006$)、低分化腺癌($P=0.001$)、リンパ管浸潤($P=0.006$)、血管浸潤($P=0.004$)が単変量解析で有意な予後不良因子であり、多変量解析では、HMGA2 陽性($P=0.003$)と低分化腺癌($P<0.001$)が独立した予後規定因子であった。遠位胆管癌では HMGA2 陽性($P=0.003$)とリンパ節転移陽性($P=<0.001$)、低分化腺癌($P=0.024$)が単変量解析で有意な予後不良因子であり、多変量解析では HMGA2 陽性($P=0.012$)とリンパ節転移陽性($P=0.017$)が独立した予後規定因子であった。

4. 考察

本研究の結果から、肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌には HMGA2 を強く発現しているサブタイプが存在し、それらの症例は発現のない症例と比較し有意に予後不良であることが明らかになった。HMGA2 の発現は他の悪性腫瘍においてリンパ節転移や遠隔転移、血管侵襲、リンパ管侵襲、神経侵襲、腫瘍の悪性度と相関が見られることが報告されており、本研究でも肝門部周囲胆管癌で血管侵襲と神経侵襲、遠位胆管癌において腫瘍の悪性度と相関が認められ、HMGA2 の発現が腫瘍の悪性度を反映する因子であることが示唆された。HMGA2 は EMT に様々なパスウェイを介して重要な役割を果たしており、その関連パスウェイとして TGF β パスウェイや Wnt/ β カテニンパスウェイなどが関与していることが報告されている。また micro RNA である let7 ファミリーが HMGA2 の発現を制御することも報告されている。HMGA2 発現は予後予測因子に有用なバイオマーカーであり、術後の治療方針の決定に有用である可能性が示唆された。また、HMGA2 さらには HMGA2 の LIN28, let-7 による調節機構は新規治療薬開発のターゲットとして有用である可能性がある。

引用文献

- DeOliveira, M. L., Cunningham, S. C., Cameron, J. L., Kamangar, F., Winter, J. M., Lillemoe, K. D., . . . Schulick, R. D. (2007). Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*, 245(5), 755–762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
- Dinant, S., Gerhards, M. F., Rauws, E. A., Busch, O. R., Gouma, D. J., & van Gulik, T. M. (2006). Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol*, 13(6), 872–880. doi:10.1245/aso.2006.05.053
- Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial–mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 119(6), 1420–1428. doi:10.1172/jci39104
- Madariaga, J. R., Iwatsuki, S., Todo, S., Lee, R. G., Irish, W., & Starzl, T. E. (1998). Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg*, 227(1), 70–79. doi:10.1097/00000658-199801000-00011
- Miyazaki, M., Ito, H., Nakagawa, K., Ambiru, S., Shimizu, H., Shimizu, Y., . . . Suwa, T. (1998). Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery*, 123(2), 131–136.
- Nagino, M., Nimura, Y., Kamiya, J., Kanai, M., Uesaka, K., Hayakawa, N., . . . Nishio, H. (1998). Segmental liver resections for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 45(19), 7–13.
- Nishio, H., Nagino, M., & Nimura, Y. (2005). Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)*, 7(4), 259–262. doi:10.1080/13651820500373010
- Yoshida, T., Matsumoto, T., Sasaki, A., Morii, Y., Aramaki, M., & Kitano, S. (2002). Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg*, 137(1), 69–73. doi:10.1001/archsurg.137.1.69
- Zhang, S., Mo, Q., & Wang, X. (2019). Oncological role of HMGA2 (Review). *Int J Oncol*, 55(4), 775–788. doi:10.3892/ijo.2019.4856

論文目録

I 主論文

Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent

Takahashi, T., Kawaji, H., Murakawa, Y., Hayashizaki, Y., Murakami, T., Yabushita, Y., Homma Y., Kumamoto T., Matsuyama R., Endo, I.

Eur J Surg Oncol. doi:10.1016/j.ejso.2020.08.005

II 副論文

なし

III 参考文献

なし