

論 文 内 容 要 旨

題目 Loss of FBXW7 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma.

(肝内胆管癌における Fbxw7 発現の喪失は予後不良と関係する)

著者 Chinbold Enkbold, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Mami Kanamoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Daichi Ishikawa and Mitsuo Shimada  
平成26年発行 Hepatology Research に掲載予定

内容要旨

F-box/WD repeat-containing protein 7 (Fbxw7) はユビキチンリガーゼ SCF 複合体を構成し、基質認識を担う F-box タンパク質であり、生化学的解析から c-Myc、cyclin、Notch 等の癌遺伝子産物を特異的にユビキチン化し分解を促進することで細胞周期からの脱出を促進する細胞周期調節遺伝子(癌抑制遺伝子)であると考えられている。これまでに胃癌、大腸癌などの報告があり、我々も肝細胞癌について検討を行っているが (Imura S, Shimada M. et al. J Gastroenterol Hepatol. 2014)、治療抵抗性の胆管癌に関する報告はない。

そこで我々は、有効な化学療法の確立が急務である肝内型胆管細胞癌において、この Fbxw7 に着目し、予後との関連につき明らかにすることを目的とした。

肝切除を施行した肝内胆管癌 31 例を対象とし、Fbxw7 の免疫組織学的検討を行いその発現を評価、癌部に発現した陽性細胞数をスコアリングすることで低発現群および高発現群の 2 群に分け、臨床病理学的因子と比較検討を行った。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 各種臨床病理学的因子の解析では、Fbxw7 発現は臨床ステージと有意に相関し、リンパ節転移と相関する傾向を認めた。
- 2) 予後の解析では、Fbxw7 低発現群は全生存率、無再発生存率ともに不良であった。また、全生存率、無再発生存率ともに単変量解析ではステージ・肝内転移・Fbxw7 低発現が予後不良因子であり、多変量解析では Fbxw7 低発現は独立予後規定因子である傾向があった。
- 3) 根治度 C の症例を除いた 20 例につき再発形式・再発率を検討すると、Fbxw7

## 様式(8)

低発現群は有意に再発が多く、その内訳は肝内再発、リンパ節再発の順に多かった。

これらの結果から、Fbxw7 は肝内胆管癌において tumor suppressor として働いており、癌部 Fbxw7 発現レベル低下は予後予測因子となり得ることが示唆された。今後 Fbxw7 発現に着目したテーラーメイド抗癌剤治療および肝内胆管癌の治療抵抗性に関するメカニズム解明につながるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1237</b> 号	氏名	Chinbold Enkbold
審査委員	主査 丹黒 章 副査 金山 博臣 副査 高山 哲治		

題目 Loss of FBXW7 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma  
(肝内胆管癌における Fbxw7 発現の喪失は予後不良と関係する)

著者 Chinbold Enkbold, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Mami Kanamoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Daichi Ishikawa and Mitsuo Shimada  
平成26年12月発行 Hepatology Research 第44巻 第14号  
E346 ページから E352 ページに発表済  
(主任教授 島田 光生)

要旨 F-box/WD repeat-containing protein 7 (Fbxw7) はユビキチンリガーゼ Sp1Cull-F-box (SCF) 複合体を構成し、基質認識を担う F-box タンパク質であり、生化学的解析から c-Myc、cyclin、Notch 等の癌遺伝子産物を特異的にユビキチン化し分解を促進することで細胞周期からの脱出を促進する細胞周期調節遺伝子 (癌抑制遺伝子) であると考えられている。これまでに申請者らは肝細胞癌について Fbxw7 が予後不良因子になることを報告しているが、治療抵抗性の肝内胆管癌に関する報告はない。

申請者らは、有効な化学療法確立が急務である肝内胆管癌における Fbxw7 発現の役割を明らかにすることを目的とし、肝切除を施行した肝内胆管癌 31 例を用い、Fbxw7 の免疫組織学的検討を行いその発現を評価、癌部の染色強度をスコアリングすることで

低発現群および高発現群の2群に分け、予後ならびに再発を含めた臨床病理学的因子と比較検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 臨床病理学的因子の解析では、Fbxw7発現は臨床ステージと有意に相関し、リンパ節転移と相関を認める傾向を認めた。
- 2) 予後の解析では、Fbxw7低発現群は高発現群に比し、有意に予後不良であった。予後に関する単変量解析では臨床ステージ、肝内転移、Fbxw7低発現が予後不良因子であり、多変量解析ではFbxw7低発現は独立予後規定因子である傾向を認めた。
- 3) 治癒切除が行われた症例を用いた再発の解析では、Fbxw7低発現群は高発現群に比し、有意に無再発生存率が不良であった。再発に関する単変量解析では、臨床ステージ、肝内転移、Fbxw7低発現が再発因子であり、多変量解析ではFbxw7低発現は独立再発規定因子である傾向を認めた。また再発形式の検討では、Fbxw7低発現群では肝内再発、リンパ節再発の順に多かった。

以上の結果から、Fbxw7発現低下は肝内胆管癌において再発・予後予測因子となり得ることが示唆された。

本研究は、肝内胆管癌の治療抵抗性に関するメカニズム解明やテーラーメイド治療法開発の進歩に寄与するものと考えられ、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。