

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2475 号

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Strong Expression of Interleukin-13 Receptor  $\alpha 2$  Showed Poor Response to Gemcitabine-based Chemotherapy

膵癌生検検体における Interleukin-13 Receptor  $\alpha 2$  の発現と化学療法の効果予測

富嶋 享 (とみしま こう)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、癌精巢抗原の一つである Interleukin-13 receptor  $\alpha 2$  (以下 ; IL-13R  $\alpha 2$ ) を膵癌の超音波内視鏡下針生検 (EUS-FNA) 検体で解析し、IL-13R  $\alpha 2$  の発現による生命予後と化学療法に対する感受性を事前に予測し得るかを検討した論文である。診断時に行われた EUS-FNA 検体を用いて IL-13R  $\alpha 2$  染色評価ができれば、初期治療の選択に重要な情報となる。本研究では、EUS-FNA で膵癌と診断され化学療法を行った 132 例を対象とした。IL-13R  $\alpha 2$  の発現は免疫染色を 3 人の医師が独立して評価することで、低発現群と高発現群に分けている。治療開始 3 か月後の CT で化学療法による治療効果を解析し、切除検体のある 33 症例では IL-13R  $\alpha 2$  発現と Gemcitabine の代謝関連酵素 (hENT, dCK, RRM1, RRM2, CDA) 発現について PCR で検討している。結果は、IL-13R  $\alpha 2$  高発現/低発現がそれぞれ 84/48 例であった。高発現群では低発現群に比べて無増悪生存期間、全生存期間ともに有意に低下を認めた。特に多変量解析では、IL-13R  $\alpha 2$  高発現が Gemcitabine 系抗癌剤治療に対する感受性を低下させる因子として抽出された ( $p < 0.001$ , OR 4.44)。また、切除検体の mRNA 解析において IL-13R  $\alpha 2$  高発現群は、hENT 遺伝子の down regulation を認めた。以上より、本研究では膵癌診断時の生検検体での IL-13R  $\alpha 2$  発現で予後予測が可能であり、IL-13R  $\alpha 2$  高発現群では Gemcitabine を含む抗癌剤の効果が減弱し、その要因に hENT 発現の低下が関連している可能性を初めて明らかにした意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。