

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	北村 洋平
論文審査担当者	主査	外科学	吉田 一成	
	ゲノム医学	工藤 純	内科学	鈴木 則宏
	病理学	岡田 保典		
学力確認担当者：			審査委員長：工藤 純	
			試問日：平成26年 1月21日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Molecular and Clinical Risk Factors for Recurrence of Skull Base Chordomas: Gain on Chromosome 2p, Expression of Brachyury, and Lack of Irradiation Negatively Correlate With Patient Prognosis (頭蓋底脊索腫の分子生物学的、臨床的再発因子：2番染色体短腕の過剰、brachyuryタンパク質の発現、放射線未治療は患者の予後と負の相関をする)				
<p>頭蓋底脊索腫は高率に再発する難治性の腫瘍であるが、これまでに分子生物学的研究の報告は少なく、予後因子についても十分に検討されていない。本研究では、手術にて摘出された37例の頭蓋底脊索腫に対しcomparative genomic hybridization (CGH)法による全染色体解析を行い予後との比較を行うとともに、近年、脊索腫の発生と進行とに関与が示唆されているT遺伝子とその産物であるbrachyuryタンパク質についても、それぞれFluorescence in situ hybridization (FISH)法と免疫染色法を用いて解析し、予後との比較を行った。統計学的解析の結果、複数の因子について予後との関連が認められ、とくに2番染色体短腕の過剰(+2p)(5例、14%)、brachyuryの発現を認める症例(30例、81%)や、放射線未治療の症例(20例、54%)ではprogression free survival (PFS)が有意に短いということが明らかとなった。この研究結果は、これらの因子を持つ症例ではより注意深い経過観察が必要である事や、brachyuryが分子標的治療のターゲットとして有望である事を示唆するものであった。</p> <p>審査ではまず、脊索腫の疫学についての質問がなされ、適切に回答された。さらに脊索腫の悪性度について質問がなされ、病理組織学的に細胞異型は強くはなく、経過は長いものの、再発、転移を起こす事から、low grade malignancyと判断されていると回答された。次に、腫瘍増殖能を示すMIB-1値と脊索腫の予後との関係についての説明を求められた。MIB-1が高値の症例においてはPFSが有意に短い事、これについては過去の文献とも合致する事、またbrachyuryが陽性の症例においてMIB-1が高い傾向にあるという結果であったことなどが回答された。MIB-1の値を5%で分けた理由について質問がなされ、今回の結果で平均値が4.2%であった事や、過去の文献でも5%で分けて解析を行っていた事などが理由であると回答された。Brachyuryの免疫染色の結果の陽陰性の区別はどのようになされたのかとの質問がなされ、過去の文献に倣い、核がびまん性に強く染まったものを陽性と判定し、それ以外に関しては陰性と判定したと回答された。近年array CGHが主流である中で、どうしてmetaphase CGHを採用したのかという質問がなされ、所属研究室において伝統的に脳腫瘍に対して本染色体解析法が行われており、技術的にも確立されていることが主な理由であると回答された。しかし、array CGHの方が結果の精度という点において比較的良いのではないかという指摘もなされた。今後、今回の研究結果はどのように臨床への応用が期待されるかという質問がなされ、brachyuryに対する分子標的治療薬の開発が期待されると回答された。また、脊索腫の摘出手術の具体的な手法につき質問がなされ、主に経錐体骨法がとられるが、その技術について先駆的であり、高い技術を持つ当施設だからこそ今回多くの症例による研究が可能となったと回答された。</p> <p>以上のように、本研究はさらに検討する課題が残されてはいるものの、頭蓋底脊索腫において+2p、brachyuryなどが負の予後因子であることが明らかとなり、今後の治療方法樹立への発展の可能性を持つ臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				