

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊸ 第	号	氏 名	北 村 洋 平
主 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)				
(内容の要旨) 脊索腫は脊索の遺残組織から発生し頭蓋底に好発する腫瘍である。部位的に手術で全摘出が難しいため、通常術後に放射線治療が行われるが、効率に再発を認め、予後不良である。これまで脊索腫について分子生物学的特徴と予後との関係を調べた報告も少ない。今回私は比較ゲノムハイブリダイゼーション(comparative genomic hybridization; CGH)法を用いた染色体解析を行い、予後との比較を行った。また、近年脊索腫の進行において重要な役割を果たしているとされるT遺伝子とその産物であるbrachyuryタンパク質についても調べ、予後との比較を行った。手術にて摘出された37例の頭蓋底脊索腫のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、過去の文献に従って、CGH法にて解析した。腫瘍増殖能を示すMIB-1陽性率とbrachyuryの発現を免疫染色法で調べ、T遺伝子のコピー数を蛍光in situハイブリダイゼーション (fluorescence in situ hybridization; FISH) 法で判定した。これらの結果を無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) と統計学的に比較、分析した。37例の平均年齢は43.6歳で、再発は19例に認められ、再発までの期間の中央値は20ヶ月であった。全摘されたのは8例で、放射線治療は17例に施行された。MIB-1値は平均4.2%であった。log-rank検定の結果、MIB-1高値の症例、全摘でない症例、放射線未治療の症例、女性の症例は有為にPFSが短かった。CGHの結果、24例で染色体異常を認め、log-rank検定の結果、染色体1pの欠失と1q, 2pの過剰がPFSと関連した。brachyuryの免疫染色は30例で陽性で、log-rank検定で陽性の症例はPFSが有為に短かった。T遺伝子のFISHでは、27%の症例でコピー数の増加を認め、log-rank検定でコピー数増加のある症例は有為にPFSが短かった。単変量解析で有為であった項目について多変量解析を追加すると、brachyuryの発現と放射線未治療の症例でPFSと関連する傾向が認められ、また、T遺伝子の増幅を含めた解析では、2pの過剰と放射線未治療の症例は有為にPFSが短かった。今回私たちは2pの過剰が予後不良因子であるとの報告を行ったが、近年同じことが慢性リンパ性白血病で報告されている。また、近年in vitroの研究で、T遺伝子が脊索腫の進行において重要な役割を担い、腫瘍遺伝子として振る舞うとする報告が相次いでいる。今回私は臨床的な側面からbrachyuryの発現が負の予後因子であることを示した。また、brachyuryは今後分子標的治療の最適な標的の一つとなりうると考えられた。				