

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	扇野圭子
論文審査担当者	主査	内科学	別役智子	
	外科学	浅村尚生	先端医科学	河上裕
	先端医科学	佐谷秀行		
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長	浅村尚生
			試問日	平成27年 5月11日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Expression of fibroblast growth factor 9 is associated with poor prognosis in patients with resected non-small cell lung cancer (FGF9発現非小細胞肺癌は術後予後不良である)				
<p>本研究では、非小細胞肺癌における線維芽細胞増殖因子-9 (Fibroblast growth factor-9; FGF9) の発現に着目し、手術検体90症例を用いFGF9の発現により高発現群と低発現群に分類、その2群間での臨床データを解析した。90症例中9例 (10%) が高発現群に分類され、2群間で性別や年齢差、喫煙歴との関連は認めなかった。組織学的にはFGF9高発現群は腺癌・大細胞癌に多く扁平上皮癌には発現を認めなかった。さらに、FGF9高発現群は術後病理病期が進行期と診断される症例が多くあり、術後再発率が高い傾向にあった。多変量解析を施行し、FGF9高発現は予後不良因子であることが示された。本研究は非小細胞肺癌においてFGF9の発現が術後予後不良因子であると示した初めての研究であり、今後新規標的治療のターゲットとなる可能性が示唆された。</p> <p>審査では、まず後ろ向き研究であること、FGF9高発現群と分類された症例数が9例と少ないことに対し、今後症例数を増やし前向き研究の施行の可否について指摘され、The Cancer Genome Atlas (TCGA) Dataを使用してはどうかとの助言頂いた。今後、検討を追加し、その結果を踏まえて前向き研究に進むか否かを検討すると回答された。次に、FGF9高発現の定義について、本研究ではmicroarray のデータを用いて定義している点、腫瘍組織内の腫瘍細胞以外の組織が混入しており症例によって混入量も異なること、また免疫染色のコントロールが不十分であり、その発現の定量性の不確定さについて指摘があった。本研究では全症例でmicroarrayを施行し正常肺組織と腫瘍組織での発現差を定義に用いたが、今後臨床応用していくことを前提としてFGF9の発現定義を設定していくことは重要であり、免疫染色の特異性を向上させることなどが必要と回答された。続けて、FGF9の機能について、免疫染色では肺癌細胞の細胞質内に発現しているが、FGF9が組織周囲の環境に働くのか、腫瘍に直接働くのかと問われた。FGF9を肺上皮細胞で高発現するマウスモデルにおける肺線維芽細胞はFGF9発現のないコントロールマウスの肺線維芽細胞と比較し、肺上皮の増殖を促進することが示されており、腫瘍細胞周囲の環境との相互作用はありうると回答された。FGF9の高発現群は腺癌の割合が高いことに関連して、高分化腺癌のような線維化を伴う腺癌の形成にFGF9が関与している可能性がないか問われ、本研究ではFGF9高発現と定義された症例が少なく、腺癌の中でのさらなる細分化した検討は追加できなかつたと回答された。</p> <p>以上のように本研究は未だ検討すべき点を残しているものの、非小細胞肺癌におけるFGF9の発現が予後不良因子であることが示され、治療標的になりうる可能性が示唆された。実臨床においては、現在FGF受容体を標的とする分子標的薬の開発も進行中であり、早期に臨床応用の可能性を含む有意義な研究であると評価された。</p>				