

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号		氏名	福本 桂資郎
論文審査担当者	主 査	泌尿器科学	大 家	基 嗣	
	病理学	坂 元	亨 宇	病理学	金 井 弥 栄
	先端医科学	河 上		裕	
学力確認担当者	岡野 栄之			審査委員長	坂元 亨宇
				試問日	平成30年 1月23日
(論 文 審 査 の 要 旨)					
論文題名 : Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers (T1膀胱癌におけるTumor budding (簇出) は病期進展を予測する新規予後因子である)					
<p>T1筋層非浸潤性膀胱癌の一部は病期進展をきたし、膀胱全摘除術が必要となる。そのため、早い段階で進展のリスクが高いT1膀胱癌を見つけることは臨床的な課題である。本研究では、大腸癌における予後規定因子tumor buddingが、T1膀胱癌の予後予測因子として有用か検討した。膀胱癌におけるtumor buddingを評価したところ、tumor budding陽性の症例は進展を有意にきたしやすいう結果を得た。また、大腸癌においては、tumor buddingの基礎的背景としてepithelial mesenchymal transition (EMT ; 上皮間葉転換) の関与が指摘されていることから、E-cadherin発現の検討を追加した。腫瘍中心部と比較して、tumor buddingが起きている部位においてはE-cadherinの発現低下を認め、膀胱癌においてもEMTの関与が示唆された。</p> <p>審査では、tumor buddingの基礎的背景に関して、大腸癌と同様に、膀胱癌においてもEMTで説明してよいのかという点を問われた。当検討において、E-cadherinの発現確認が行われたが、他にSnail、Slug、ZEBなどのEMT関連蛋白を検討する必要があり、今後の課題であると回答された。Tumor buddingは腫瘍中心部で最初から運命づけられた現象なのか、それとも辺縁部に至る過程で段階を経て起きる現象なのか問われた。大腸癌における既存の報告では腫瘍中心部から辺縁部、tumor budding部へと様々な蛋白発現の変化が起きているとされており、段階を経て起きる現象の可能性が示唆されると回答された。また、大腸癌におけるtumor buddingの分子メカニズムが問われた。EMT以外には、MMP、lamininの発現亢進がみられることより、Wntシグナル経路の関与が考えられると回答された。また、論文上で使われているtumor budding陽性例の画像はmicro papillary variantのような症例を除外しているかどうか、transurethral resection (TUR) によって生じる焼灼の影響が想定され、膀胱全摘除術の検体での検討が必要ではないかと問われた。Micro papillary variant症例は除外されている。膀胱全摘除術の検体を用いた評価は今後の課題であると回答された。Tumor buddingの定義に関して、当検討で用いた定義の根拠を問われた。定義に関しては既存の論文でも統一されていないが、大腸癌における本邦のガイドラインで使用されている定義を用いたと回答された。tumor buddingが陽性であれば、second TURを行わず、膀胱全摘除術を行う方針の可能性を問われた。second TURに関しては、現行のガイドラインで推奨されているが、筋層を含め深部を含めたTURではsecond TURを不要とする意見もある。Tumor budding陽性例は微小浸潤をきたしている可能性が高く、場合によっては術前化学療法を併用した膀胱全摘除術が必要であると回答された。さらに、この結果を臨床での標準的な検査として確立するためにはどのような追加検討を行うべきか問われた。国際共同の多施設試験で検証を行うとともに、基礎的背景の検討が必要と回答された。</p> <p>以上のように、さらに検討すべき課題を残しているものの、本研究ではtumor buddingがT1膀胱癌の予後予測因子として有用であることが示された。今後の標準的な検査として普及する可能性がある有意義な研究であると評価された。</p>					