

論文内容要旨

論文題目

膠芽腫における再発形式予測の為の MRI および分子マーカーを用いた統合解析

責任講座： 内科学第一 講座

氏 名： 山木 哲

【内容要旨】(1,200 字以内)

目的：膠芽腫は予後不良の疾患で、摘出術、放射線化学療法を組み合わせた集学的治療が行われるものの、多くが 9 ヶ月以内に再発を来し平均生存期間は約 1 年半に過ぎない。再発形式には局所再発と遠隔再発があり、多くは局所再発を来すが、近年摘出率の向上や局所再発予防の治療法開発により、局所再発のみならず遠隔再発が問題となってきている。しかし現時点では遠隔再発を予測できる分子マーカーは確立されていない。

他の癌腫において治療抵抗性や再発の原因として腫瘍幹細胞が注目されている。膠芽腫においても腫瘍幹細胞の存在が実証され、そのマーカーである CD133 の発現が再発形式に関与しているという報告がなされている。一方で腫瘍の局在が subventricular zone (SVZ) に関与しているものに遠隔再発が多いという報告もある。成人において神経幹細胞は SVZ に存在することから、SVZ に腫瘍幹細胞が存在しているものと推察されているが、CD133 と SVZ、両者の関係及び何れが遠隔再発により関与しているかは明らかになっていない。今回 CD133 の発現と腫瘍の局在が SVZ に関与しているか否かを統合し解析することで、再発形式の予測因子を検討した。

対象と方法：2009 年 1 月 1 日～2018 年 1 月 31 日山形大学医学部附属病院脳神経外科にて治療を行い、病理組織診断にて膠芽腫と診断がついた 87 例、および東北大学医学部附属病院脳神経外科にて治療を行った膠芽腫 80 例、計 167 例を対象とした。MRI にて腫瘍本体が SVZ に関与しているかで、関与あり (SVZ(+))、関与なし (SVZ(-)) の 2 型に分類した。経時的に撮像した MRI で再発の有無、再発形式 (局所再発、遠隔再発) を確認した。パラフィン包埋した摘出標本を CD133 抗体で免疫組織化学染色し、陽性細胞を面積比で算出し発現率を計測した。

結果：腫瘍の局在が SVZ(+) 86 例の CD133 発現率は 14.8%で SVZ(-) 81 例の CD133 発現率は 10.8%であり、有意に SVZ(+)で高かった。遠隔再発は SVZ(+) の 15.1%、SVZ(-)の 27.2%に生じたが有意差は認めなかった。再発形式毎に CD133 発現率を見ると、SVZ(+)の局所再発例が 12.5%、遠隔再発例が 26.8%、SVZ(-)の局所再発例が 9.4%、遠隔再発例が 16.3%と、いずれも SVZ に関係なく遠隔再発例が局所再発例に比し CD133 発現率が有意に高値であった。

結論：CD133 の発現率は SVZ に関与するか否かに依存してくるものの、遠隔再発に関与する因子は腫瘍の局在が SVZ に関与しているか否かよりも、CD133 発現率高値が危険因子であり、遠隔再発を予測し得るマーカーになる可能性があると考えられた。

2019年 1月 10日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：山木 哲

論文題目：膠芽腫における再発形式予測の為のMRIおよび分子マーカーを用いた統合解析

審査委員：主審査委員 鹿戸 将史



副審査委員 飯野 光喜



副審査委員 北中 千史



審査終了日： 2019年 1月 10日

【 論文審査結果要旨 】

膠芽腫は予後不良の疾患で、手術摘出、放射線治療および化学療法を組み合わせても多くが9ヵ月以内に再発を来す。平均生存期間も約1年半ほどである。再発形式には局所再発と遠隔再発がある。治療抵抗性や再発の原因として腫瘍幹細胞が注目されている。そのマーカーであるCD133の発現が再発形式に関与しているとの報告がある。一方、腫瘍の局在においてSubventricular zone ; SVZに関与している腫瘍では遠隔再発が多いとの報告もある。この両者の関係は明らかになっておらず、本研究は膠芽腫の腫瘍幹細胞のマーカーであるCD133の発現率と術前の腫瘍局在（特に、SVZに関して）とが治療後の局所再発や遠隔再発と言った腫瘍再発形式に関係するか否かを検討したものである。

対象は山形大学医学部脳神経外科および東北大学医学部脳神経外科で治療された膠芽腫症例167例である。術前のMRIにて腫瘍の局在（4分類）を判定し、治療後の再発形式（局所再発あるいは遠隔再発）、摘出標本のCD133の発現率の関係についてそれぞれ検討した。

本研究の結果から術前の腫瘍の局在がSVZにあるもののCD133発現率は、ないものに比較して有意に高い結果が得られた。また、再発形式毎のCD133発現率をみるとSVZに腫瘍があるもののうち局所再発例が12.5%、遠隔再発例が26.8%、SVZに腫瘍がないもののうち局所再発例が9.4%、遠隔再発例が16.3%であり、遠隔再発例はSVZに関係なく遠隔再発例が高いことが示された。しかしながら、CD133発現率と腫瘍の4つの局在分類とを詳細に検討すると、CD133の発現率高値（15%以上）の所見とTypeIIIの腫瘍局在（SVZに腫瘍が無く、脳皮質に腫瘍があるもの）の所見の組み合わせが、治療後の遠隔再発において有意に高いことが示され、新しい重要な知見と考えられた。また、今後の膠芽腫に対する再発予測や治療戦略に役立つ可能性があることが示唆された。

質疑応答がなされ、いずれに対しても適切に回答しており、博士（医学）として十分な能力を有していることが確認された。したがって、学位論文を合格とする。

(1, 200字以内)