

学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 2月 10日

審査委員	主査	松田 陽子 (松)		
	副主査	横見瀬 裕保 (横)		
	副主査	辻 晃仁 (辻)		
願出者	専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
	学籍番号	14D702	氏名	上村 淳
論文題目	Immunohistochemically Detected Expression of ATRX, TSC2, PTEN ^{and} Predicts Clinical Outcomes in Patients With Grade 1 and 2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>〔要旨〕</p> <p>目的：膵神経内分泌腫瘍(Pancreatic Neuroendocrine Tumors: PNETs)において、変異がしばしばみられる遺伝子のタンパク発現を免疫組織化学的に同定し、その臨床的意義を明らかにする。</p> <p>背景：PNETsは膵腫瘍としては2番目に多く、年々増加している。PNETs G1/G2は症例によってその生物学的振る舞いが異なり、予後予測因子が明らかとされていないのが現状である。近年、全エクソーム解析でATRX・DAXX・MEN1・TSC2・PTENの5遺伝子の変異がPNETsでは頻度が高いことが分かったが、それらのタンパク発現と臨床的意義の関連はまだはっきりしていない。</p> <p>方法：多施設において手術で切除されたPNETs(G1/G2)100例のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルを用いて、上記遺伝子のタンパク質(ATRX・DAXX・menin・tuberin・pten)を免疫染色し、臨床病理学的特徴と予後の関係を後方的に検討した。</p> <p>結果：年齢の中央値は63歳。観察期間の中央値は43ヵ月。男性51例、女性49例。G1 57例、G2 43例であった。リンパ節転移を23例に、肝転移を8例に、術後再発を15例に認めた。全生存期間(OS)はtuberin陰性群、pten陰性群で有意に短かった。無再発生存期間(RFS)はATRX陰性群、tuberin陰性群で有意に短かった。次にATRX、tuberin、ptenをそれぞれ2つずつ組み合わせて検討した。tuberin陰性/ATRX陰性群(n=31)、tuberin陰性/PTEN陰性群(n=30)、ATRX陰性/PTEN陰性群(n=45)では、共に陽性であった群(各々n=31, n=27, n=25)と比較して有意差をもって予後不良であった (OSは各々p=0.008, 0.003, 0.013, RFSは各々p=0.003, 0.005, 0.01)。多変量解析の結果、G2においてはtuberin陰性/ATRX陰性はRFS不良の独立した因子であった(Hazard Ratio: 10.1)。</p> <p>結語：ATRX, TSC2, PTENのタンパク発現を評価することは、臨床の現場においてPNETs G1/G2の振る舞いや、臨床転帰を明確にする方法として有用である。また、PNETs G2においては、TSC2とATRXのタンパク発現がいずれも欠失するとRFSを短くする強い独立した因子であった。ATRX, TSC2, あるいはPTENの欠失を評価し、その結果を組み合わせることで、術後補助療法の適応を決定する良い指標になると考えられた。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年1月29日に行われた。

本研究は膵神経内分泌腫瘍 G1/G2に関して、免疫染色の結果と臨床病理学的な因子の検討は予後予測が有用であることを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、臨床的な意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

- Q1. 免疫染色の結果等、統計学的解析の際に Cut Off 値はどのようにして決定したのか。ROC 曲線は描かなかったのか。
- Q2. 遺伝子変異が重なる(Combined Loss)が認められた場合に予後が悪くなる機序の考察について。
- Q3. FNA などで術前に再発のハイリスクであるとわかった場合に、術前補助治療に関してどのように考えているのか。
- Q4. 免疫染色の評価は標本内のどこで行ったのか。不均一ではないのか。
- Q5. FNA など少量のサンプルでも可能か？
- Q6. 同一標本内に多発する腫瘍の場合は、小さなものも評価したのか？
- Q7. Ki67 index との関連は？G1/G2 それぞれで、gene 変異が違うのか？
- Q8. 初診時に肝転移がすでに認められている症例に関しては、今回の様な免疫染色は必要ないのでないか。
- Q9. 免疫染色の結果と実際に遺伝子変異が起きているかどうかの関連は。
- Q10. 今回の症例で MEN の症例数は？
- Q11. 実際に術後補助化学療法を行った症例はあるのか？
- Q12. Menin は核内タンパクであるため、免疫染色でも核をみれば良いのでは？
- Q13. 腫瘍内には不均一性があると思われるが、FNA で採取した場合、欠失を認める箇所でない可能性も考えられるが。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	ANNALS OF SURGERY		第 巻, 第 号
(公表予定) 掲載年月	2019年 10月	出版社(等)名	

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。