

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 伊藤 鑑

論 文 題 目

Overexpression of KIAA1199, a novel strong hyaluronidase,
is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma

(新規の強力なヒアルロニダーゼである KIAA1199 の過剰発現は、
骨肉腫患者の予後不良因子である)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 松井 茂之
名古屋大学教授

委員 秋山 真志
名古屋大学教授

委員 亀井 讓
名古屋大学教授

指導教授 今釜 史郎

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

ヒアルロン酸 (HA) 及び、HA 分解酵素として知られる KIAA1199 の高発現は、様々な悪性腫瘍の不良な予後と関連すると報告される。今回、2003-2013 年に当院で治療した骨肉腫患者 49 例の腫瘍組織を用いて、KIAA1199 及び HA に対する免疫組織化学染色にて染色陽性率の高さで 2 群に分類し、臨床因子の比較を行った。KIAA1199 染色では、High 群において有意に遠隔転移が多く、腫瘍壊死率が低かった。予後解析では両染色において、High 群は Low 群に比して有意に Overall survival (OS) が低かった。予後因子の解析では、OS における多変量解析にて、部位と初診時遠隔転移がリスク因子として特定された。これらの結果より、KIAA1199 は骨肉腫における化学療法抵抗性や遠隔転移の予測に有用と考えられた。また、他の悪性腫瘍と同様に、骨肉腫においても KIAA1199 と HA の高発現は不良な予後と関連することが分かった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. KIAA1199 は細胞周期の調節や Wnt シグナルへの関与が報告されており、Wnt の下流の MMP の活性化によって、上皮間葉転換を来して浸潤能・遊走能を促進していると報告されている。HA は、CD44 と RHAMM (Receptor for Hyaluronam-mediated motility) と結合して MAP キナーゼをはじめとしたキナーゼカスケードを活性化させて、増殖・遊走・浸潤能を促進すると報告されている。また、低分子 HA は、Hippo シグナル (腫瘍抑制シグナル) を抑制するという報告や、新生血管を誘導して腫瘍細胞の運動能や浸潤能を高めることによって腫瘍増殖に寄与しているとの報告もある。
2. 染色陽性率を 2 群にわけずに連続変数として評価した場合においても、KIAA1199 染色は遠隔転移と壊死率で相関を認めた。また、予後因子解析で Hazard Ratio が大きくなったのは、サンプルサイズが小さいことが影響していることが考えられ、症例をさらに集積した上で validation 評価をしていくことが必要である。
3. 本研究の限界は、後ろ向き研究であるために化学療法等の治療法が統一されていないこと、情報の欠落が多いこと、希少癌であるが故に症例数が少ないこと等であり、今後前向き研究として症例を集積していくことが必要である。
4. 生検組織に対する免疫染色によって、化学療法抵抗性を推定し、術前化学療法の施行期間やレジメン内容の変更等を検討し、治療成績の改善を図る。

本研究は、骨肉腫における KIAA1199 の発現の臨床的な意義を検討する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	伊藤 鑑
試験担当者	主査 松井茂之		副査 ₁ 秋山真志	
	副査 ₂ 亀井 讓		指導教授 今釜史郎	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. ヒアルロン酸およびKIAA1199による腫瘍形成促進の作用機序について2. 統計解析方法の妥当性について3. 本研究の限界について4. 本研究結果を踏まえた今後の展望について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				