

別紙1-1

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 生田国大

論文題目

Hyaluronan expression as a significant prognostic factor in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors

(悪性末梢神経鞘腫瘍患者におけるヒアルロン酸発現の予後予測因子としての有用性)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 若井達也

名古屋大学教授

委員 幸田久二

名古屋大学教授

委員 長井謙

名古屋大学准教授

指導教員 西田佳弓

論文審査の結果の要旨

ヒアルロン酸（HA）は、様々な腫瘍の進展や転移において重要な役割を果たすことが知られている。しかし、末梢神経腫瘍における HA と腫瘍形成の関連は明らかでない。本研究では、神経線維腫と悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）における HA 発現を調査し、HA 発現が両者の鑑別および MPNST の予後予測に関して有用であるかを統計学的に解析した。MPNST における HA 発現レベルは神経線維腫と比べ有意に強く、両者の鑑別に有用であった。また MPNST の治療成績および生命予後は、HA 発現と有意に関連していた。HA 発現の評価により、MPNST を早期に鑑別し予後不良症例を抽出することで、MPNST 患者の予後改善が期待できると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. MPNST 患者において、腫瘍組織の HA 染色レベルと 臨床因子の関連について検討した。Fisher's exact test による統計学的解析では、性別、年齢（45 才以上 vs 45 才未満）、神経線維腫症 I 型の有無、発生部位（四肢 vs 体幹）、腫瘍サイズ（ >10 cm vs ≤ 10 cm）、発生深度（浅層 vs 深層）、組織学的悪性度（低悪性 vs 高悪性）と HA 染色性（strong vs weak 以下）の間には有意な関連は見られなかった。ただし、HA 高発現群では、深達度および組織学的悪性度が高く、神経線維腫症 I 型が多い傾向がみられた。
2. 低悪性度 MPNST と一部の神経線維腫の鑑別が組織学的に困難なことがある。組織化学染色の手法は比較的簡便であるため、生検による組織診断の際に HA 発現を評価し、特に神経線維腫症 I 型患者において MPNST を早期に抽出できれば、MPNST 患者の予後改善が期待できると考えられる。
3. 上皮性悪性腫瘍において HA 抑制による抗腫瘍効果が多く報告されている。乳癌および肺癌の転移性骨腫瘍においても、HA 合成抑制による抗腫瘍効果が示されている。一般に間葉系悪性腫瘍は、上皮性悪性腫瘍に比べて、HA が主要な構成成分である細胞周囲マトリックスが豊富である。MPNST を含めた間葉系悪性腫瘍の進展・転移における詳細な分子メカニズムはいまだ明らかではないが、HA が間葉系悪性腫瘍においても新たな治療ターゲットになりうる可能性が示唆された。

本研究は、MPNST において HA が治療成績に不利な影響を与える可能性について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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	生田 国大
試験担当者	主査	考査官	生田 仁志	逸林 譲
	指導教員	西田 佐弓		

(試験の結果の要旨)

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。

1. MPNST患者におけるヒアルロン酸発現と臨床因子との相関について
2. ヒアルロン酸発現の実際の臨床的意義について
3. ヒアルロン酸を標的とした治療の適応について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。