

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 濱田 俊介

論 文 題 目


CTNNB1 S45F Mutation Predicts Poor Efficacy of Meloxicam Treatment for Desmoid Tumors: A Pilot Study

(CTNNB1 S45F変異はデスマイド腫瘍におけるメロキシカム治療の効果不良因子である: 試験的研究)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 濱嶋 信之 

名古屋大学教授

委 員 平田 仁 

名古屋大学教授

委 員 中村 孝弟 

名古屋大学准教授

指 導 教 員 西田 佳弘 





論文審査の結果の要旨

今回、孤発性デスマイド腫瘍において、CTNNB1 遺伝子 exon3 の変異型と COX-2 阻害剤であるメロキシカム投与における治療効果との相関性について評価した。結果、33 例中 21 例(64%)において codon 41 もしくは 45 に点変異を認め、12 例(36%)は変異を認めなかった (WT)。うち S45F 変異は全 4 例が治療効果不良群であり有意な予後不良因子であった。本研究により S45F の変異症例は治療抵抗性であることが示され、早期に他の治療法を検討するなど適切に治療介入を行える可能性が示唆された。

1. 本研究において S45F 以外の変異および WT については有意な予後との相関性は認められなかった。しかし特に WT における β -catenin 蓄積・Wnt 系亢進を介した腫瘍学的機序については不明であり、CTNNB1 exon3 領域に変異のある他の変異型とは腫瘍学的機序の相違があり、結果臨床学的予後にも相違がある可能性がある。この解析には更なる症例の蓄積を行うことが必要で、今後全国規模での多施設研究も検討している。
2. APC 遺伝子の生殖細胞変異のない孤発性デスマイドの症例では、今回評価した CTNNB1 exon3 以外の変異の報告はあまりされておらず、今回もこの領域のみに限定して解析しているため他の遺伝子変異については不明である。しかし孤発性デスマイドの症例についても APC 変異を認めたとする報告もあり、特に WT の症例についてはこうした他の領域の変異の可能性も想定されるため、今後の研究課題と考えている。
3. デスマイド腫瘍は広範切除による完全摘出を行っても局所再発が極めて高いことから、肉眼的・病理学的に正常組織と判断される腫瘍周囲領域についても何らかの腫瘍形成因子が働いている可能性も示唆される。本研究においては周囲正常組織の変異解析は行っていないが、Wnt 系亢進の指標となる β -catenin 核内染色性については、周囲組織において明らかな異常染色性を呈していなかった。
4. 今回同定された点変異部位は β -catenin のリン酸化部位であり、S45 より始まり T41, S37, S33 へと順にリン酸化反応が進むとされている。従って、S45 の変異がある場合はそれ以後の全てのリン酸化反応も阻害され、T41 以降の変異型と比べより完全なリン酸化阻害を呈し Wnt 活性の程度にも影響することが予想される。もう一つの仮説としては変異により変化するアミノ酸の疎水性の違いも挙げられる。現在変異型の異なるデスマイド細胞を培養しており、今後 *vitro* での分子生物学的評価を行っていく予定である。

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

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	濱田 俊介
試験担当者	主査	濱嶋信之  平田 伸  中野 毅 		
	指導教員	西田 佳弘 		
(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. S45F以外の変異型と予後の相関性について 2. 孤発性デスモイド腫瘍におけるCTNNB1遺伝子以外の変異の可能性について 3. 腫瘍部分以外の周囲正常組織におけるCTNNB1変異の有無について 4. 変異型の違いが臨床学的予後に影響する分子生物学的な機序について <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>				