

氏名(本籍)	小 貫 琢 哉 (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 5487 号		
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	胸腺腫の臨床病理学的検討		
主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	檜 澤 伸 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	坪 井 康 次
副 査	筑波大学教授	医学博士	高 橋 智
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	原 尚 人
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	奥 村 敏 之

論 文 の 内 容 の 要 旨

① WHO 分類別の検討

(目的)

術前放射線照射 (PreRT) を受けたⅢ期胸腺腫の症例群について、長期予後と WHO 分類別の放射線感受性を解析する。

(対象と方法)

筑波大学附属病院において 1982 年から 2004 年までに集積され、PreRT を受けたⅢ期胸腺腫 21 例を用いた。全例が PreRT に引き続き手術を受けた。この症例群について、手術による完全切除率と長期成績 (予後)、WHO 分類別の腫瘍縮小率や組織像の変化などの放射線感受性を評価した。

(結果)

治療前の生検組織における WHO 分類の分布は type AB/B1/B2/B3/ 分類不能で 1/5/6/4/5 例であった。16 例 (76.2%) は PreRT 後に腫瘍の縮小を認めた。縮小率の平均 (中央値) は 30.8% (27.0%) であった。WHO 分類別の縮小率は、type B1/B2/B3 で 39.7/31.8/21.0% であり、type B1 + B2 群は有意に縮小を示した ($p < 0.01$)。type B3 群の縮小は有意ではなかった。放射線治療による組織像の変化は、type B1 群では腫瘍内リンパ球が脱落し type B2 様の組織像に変化した。type B2 群では腫瘍上皮細胞とリンパ球の両者が脱落し線維組織に置換されていた。一方、type B3 群には組織像の変化を認めなかった。19 例 (90.5%) において手術による完全切除を得られ、4 例 (19%) は隣接臓器の切除を回避できた。対象の 10 年生存率 (無再発率) は 77.6% (83.6%) であった。

(考察と結論)

対象の完全切除率や長期予後は過去の報告に比べ良好であり、Ⅲ期胸腺腫に対する PreRT の有用性が示唆された。放射線感受性は WHO 分類別に異なり、type B1、B2 の放射線感受性は高く、逆に type B3 は低いと思われた。

②免疫染色、分子生物学的手法を用いた評価

(目的)

免疫染色や分子生物学的手法を用いて、放射線治療の有効性を検証する。

(対象と方法)

PreRTを受けた胸腺腫 22 例を用いた (PreRT 群)。一方、手術単独治療の胸腺腫 (20 例) をコントロール群として設けた。PreRT 群における WHO 分類の分布は type AB/B1/B2/B3/ 分類不能で 1/5/6/5/5 例であった。PreRT 群の手術標本を使って、アポトーシスもしくは細胞増殖関連蛋白 (Bcl-2、Bax、p53、Cleaved caspase 3、 γ H2AX、Ki-67) の免疫組織化学染色 (免疫染色) を行った。p53 免疫染色には自動解析システム (IPAP-WIN) を使い、p53 陽性率 (%) = (p53 陽性領域) / (p53 陽性領域 + p53 陰性領域) \times 100 と定義した。p53 陽性率の検討には、PreRT 群の type B1、B2、B3 の 16 例を用いた。PreRT 群の手術標本とコントロール群との比較や、PreRT 群の生検と手術標本との比較により p53 陽性率を評価した。また、TP53 遺伝子の exon5、6、7、8 に関する PCR-SSCP 法を行い、遺伝子変異の検索を行った。

(結果)

全 22 例の免疫染色において、Bax、p53、 γ H2AX は高い染色性を示した。Bcl-2、Ki-67、Cleaved caspase 3 の染色性は低かった。免疫染色の結果と WHO 分類や PreRT 後の縮小率の間には関連はなかった。IPAP-WIN を用いた p53 免疫染色について、PreRT 群はコントロール群に比べ有意に高い陽性率を示した ($p < 0.05$)。さらに PreRT 群の手術標本は、対応する生検標本に比べ有意に高い陽性率を示した ($p < 0.01$)。PCR-SSCP の結果、PreRT 群に TP53 遺伝子変異を認めなかった。

(考察)

免疫染色の結果からはアポトーシスを評価することは出来なかった。放射線治療により、腫瘍上皮細胞の p53 免疫染色が陽性化する現象を認めた。一般的に胸腺腫には TP53 遺伝子変異を伴わないといわれる。PCR-SSCP の結果と合わせ、野生型 p53 タンパクの過剰発現と考えられた。しかし、その機能は不明である。放射線照射後の慢性皮膚炎において同様の現象が報告されているが、固形腫瘍における報告はない。

(結論)

胸腺腫に対する放射線治療により、野生型 p53 蛋白が過剰発現した。

審査の結果の要旨

本研究は① WHO 分類別の検討において、臨床的にⅢ期胸腺腫に対する PreRT の有用性が示された。今後は肺癌でも行われている放射線治療と化学療法の術前併用療法の開発が期待される。また、WHO type B3 には放射線治療が効きにくいと考えられ、WHO 分類別にも治療方法を考慮すべきと考えられた。一方、免疫染色、分子生物学的手法を用いた評価において type B3 も高い p53 陽性率を示した。従って p53 陽性率が高値でも、腫瘍の縮小には結びついていない。今回観察された野生型 p53 蛋白の過剰発現の意義を解明するために、今後は機能解析が必要である。

著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。