

氏名(本籍)	まし 子 ^{りょう} 良 太 (茨城県)			
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	博 甲 第 5834 号			
学位授与年月日	平成 23 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	グリオーマにおける Hypoxia-inducible factor の発現と血管新生および生命予後との関連に関する検討			
主 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)	小 室 広 昭	
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	村 田 総一郎	
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	依 馬 正 次	

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

グリオーマにおいて HIF の発現および MR image における壊死が予後規定因子になりうるか否かを明らかにすること。

(対象と方法)

連続 42 人のグリオーマ患者を対象とした。HIF、CD34 は手術摘出組織のパラフィン包埋切片に免疫染色を施し検討した。VEGF 濃度は手術摘出組織をホモジェナイズし ELISA にて定量した。術前の MRimage における necrosis grade は 4 つに分類した。

(結果)

Kaplan-Meier 解析では MR image における necrosis grade による生存期間中央値は、grade 1 で 26 カ月、grade 2 で 14 カ月、grade 3 で 13 カ月であり (grade 0 は定義されず)、grade 1、grade 2、grade 3 では grade 0 と比して有意に短縮していた。同様に、HIF-1 α の発現は、全生存期間に有意な影響をおよぼしていた。HIF-1 α 陽性の患者の生存期間中央値は 17 ヶ月であるのに対し、HIF-1 α 陰性の患者の生存期間中央値は 80 ヶ月以上であった。一方で、HIF-2 α の発現は、全生存期間に有意な影響を与えなかった。HIF-1 α 発現の有無と VEGF 濃度には有意な相関を認めた。すなわち、VEGF 濃度は、HIF-1 α 陽性の群で高かった。HIF-1 α の発現は、MVD とも有意な相関を認めた。一方、HIF-2 α の発現は VEGF 濃度または MVD と有意な相関は示さなかった。

(考察)

悪性腫瘍における HIF-1 α の過剰発現は一般的には不良な予後と相関しているとされてきたが、これとは逆に、HIF-1 α の発現は良好な予後と相関することを示す報告もある。また、実験研究においても、対立する結果が示されている。グリオーマに関しては、これまでわずかな報告しかない。本研究は、グリオーマにおいて HIF-1 α の発現が予後不良因子であり、VEGF 発現と MVD とも正の相関を有することを明瞭に示した。グリオーマにおいて、術前 MR image における豊富な壊死および摘出組織の HIF-1 α の過剰発現は、血管新

生および不良な予後と有意な相関を示す。HIF-1 α の発現はグリオーマにおいて有用な予後予測因子である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はグリオーマの臨床的悪性度の指標となりうる腫瘍の低酸素状態、MRI image、病理組織学所見が必ずしも相関しないことに着目している。これらの相違をHIFという因子やVEGFを用いて関連づけている。また、これらの結果をもとに現在裏付けとなる基礎実験が進行中であり、将来グリオーマの発生解明や、治療薬の開発などにも大きく貢献すると考えられ、非常に高く評価できる。

よって、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。