

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1074 号	氏 名	金 谷 康 平
論文審査担当者	主 査 多田 剛 副 査 菅野祐幸 ・ 小泉知展		

### (論文審査の結果の要旨)

A disintegrin and metalloprotease (ADAM) 10 は Notch1 シグナルを活性化させる働きがある。Notch1 は胎生発達や癌、血管新生に関与していると言われている。ADAM10 の発現は他の癌腫において、腫瘍の浸潤や予後と関連があるという臨床報告があるが、膠芽腫での報告は少ないため、膠芽腫の病理検体を用いて ADAM10 の発現と予後との相関並びに ADAM10 の発現と Notch1 発現との相関について検討した。

1989 年から 2012 年まで信州大学医学部附属病院で治療を行った IDH1 wild-type 膠芽腫連続 50 症例を対象とし、ADAM10 と Notch1 発現を免疫染色で発現割合と強度の評価を行った。正常脳を正常対照とした。発現割合は 0 : 発現なし、1 : 33%未満の発現、2 : 34-66%の発現、3 : 67%以上の発現とし、発現強度は 0 : 発現なし、1 : 弱陽性、2 : 中等度陽性、3 : 強陽性とした。発現割合と発現強度をかけた値が 6 以上のものを高発現、6 未満のものを低発現と定義した。

その結果、金谷は次の結論を得た。

1. ADAM10 は腫瘍細胞質と核、腫瘍血管内皮に発現が見られた。ADAM10 高発現は 11 例に見られ、39 例は ADAM10 低発現であった。正常脳では ADAM10 発現は見られなかった。Notch1 は主に腫瘍細胞質に発現が見られ、Notch1 高発現は 12 例で、38 例は Notch1 低発現であった。Notch1 は正常脳において neuron の細胞質にわずかに発現が見られた。
2. ADAM10 発現は Notch1 発現と有意な相関が得られた。
3. 全生存期間は ADAM10 高発現群の方が有意に予後が悪かった。次に手術摘出率で全摘出または亜全摘出された膠芽腫 26 例について検討すると、ADAM10 高発現群は低発現群よりも有意に予後不良であった。
4. 年齢、術前 KPS、手術摘出、ADAM10 発現、Notch1 発現において単変量解析、多変量解析を行うと、ADAM10 低発現はいずれの解析でも有意差を持って全生存期間の危険率を下げる事がわかった。

これらの結果より ADAM10 は膠芽腫において Notch1 シグナル伝達に関与しており、また ADAM10 高発現は膠芽腫の予後悪化因子となり得ることが結論づけられた。

以上より、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。