

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	百瀬能成
論文審査担当者	主査 菅野祐幸 副査 小泉知展・森泉哲次
論文題目 Chondroitin sulfate synthase 1 expression is associated with malignant potential of soft tissue sarcomas with myxoid substance (コンドロイチン硫酸転移酵素1の発現は粘液産生軟部肉腫の悪性度と関連する)	
(論文の内容の要旨)	
[背景と目的] 軟部肉腫は病理組織学的に多種の腫瘍型に分類されるが、多くは中～高悪性度の腫瘍であり、5年生存率も約半数で50%未満とされている。特に、粘液産生軟部肉腫ではその病理学的診断が困難で、特異的腫瘍マーカーも少ないことから、その悪性度診断は困難である。一方、グリコサミノグリカン(GAG)は、アミノ糖とウロン酸からなる二糖の繰り返し構造をもち、構成される二糖繰り返し領域の違いによって2つのサブタイプ、すなわちコンドロイチン硫酸(CS)とヘパラン硫酸(HS)に分けられる。Chondroitin sulfate synthase-1 (CHSY1) と exostosin-like 3(EXTL3)は、それぞれCSとHSの合成に関わる糖転移酵素活性をもつが、軟部肉腫における糖転移酵素の発現とその臨床的意義については不明である。我々は、粘液産生軟部肉腫におけるCHSY1とEXTL3の発現量と悪性度との関連について免疫組織化学的に解析した。	
[対象と方法] 2000年1月～2012年12月までに信州大学医学部附属病院で粘液産生悪性軟部肉腫と診断され、広範切除をうけた40例(粘液型脂肪肉腫(MLS)12例、粘液線維肉腫(MFS)14例、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)12例、低悪性度線維粘液肉腫(LGFMS)2例)のホルマリン固定パラフィン包埋切片を対象とした。年齢は10～94歳、術後観察期間4～133カ月であった。これらの病理標本から、抗CHSY1抗体、抗EXTL3抗体を用いて免疫組織学的に酵素発現量を評価し、各疾患ごとに発現量を解析した。また発現量とFNCLCC分類による病理学的悪性度と比較、さらに発現量と臨床予後との相関についても比較した。	
[結果] CHSY1とEXTL3はそれぞれ72.5%、32.5%で発現していた。CHSY1はMLSで25%、MFSで100%、MPNSTで83.3%、LGFMSで100%発現していた。EXTL3はMLSで0%、MFSで50%、MPNSTで25%、LGFMSで50%発現していた。各疾患ごとの比較では、CHSY1とEXTL3はMFSとMPNSTで有意に発現していた。FNCLCC分類による病理学的悪性度との比較では、CHSY1の発現はGrade1で23.1%、Grade2で82.4%、Grade3で90.0%でGradeが高いほど有意に発現していた。EXTL3の発現は病理学的悪性度と関連しなかった。また、CHSY1の高発現例の5年生存率は26.9%、低発現例では81.8%とCHSY1の高発現例では有意に予後が悪かった(P=0.031)。EXTL3では発現量の違いにより5年生存率に有意差はなかった(P=0.284)。また、CHSY1の発現量はAJCC stageによる病期分類と有意に関連していた(P=0.004)。	
[結論] CHSY1の発現量は粘液産生軟部肉腫の悪性度と関係することが明らかになった。	