

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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 題 目	High expression of ADAM10 predicts a poor prognosis for patients with glioblastoma (ADAM10 高発現は膠芽腫予後不良因子となる)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景と目的]</p> <p>膠芽腫は手術や放射線療法などを行っても再発を起しやすく、予後の悪い腫瘍である。A disintegrin and metalloprotease (ADAM) は膜貫通蛋白質を切断して細胞外に ectodomain を遊離するプロテアーゼの一種であり、中でも ADAM10 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。また Notch1 は glioma 細胞の遊走や浸潤に関わっており、glioma との関連があるという報告がある。ADAM10 は Notch1 のみだけでなく、cadherin や L1 の活性にも関わっている多機能分子であり、培養細胞実験では ADAM10 を抑制すると glioma 腫瘍形成が阻害される。ADAM10 発現は他の癌腫において腫瘍浸潤や予後との関連が見られるという臨床報告があるが、膠芽腫での報告は少ない。本研究では、膠芽腫における ADAM10 の役割を解明するため、膠芽腫の病理検体を用いて ADAM10 の発現と予後との相関、また ADAM10 の発現と Notch1 発現との相関について検討を行った。</p> <p>[症例と方法]</p> <p>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膠芽腫の連続 50 症例を対象とした。膠芽腫はすべて IDH1 wild-type であることを免疫組織化学的に確認した。なお正常脳を対照とした。ADAM10 と Notch1 発現を免疫染色で検討し、発現の割合と強度で高発現か低発現の 2 群にそれぞれに分けた。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。</p> <p>[結果]</p> <p>膠芽腫 50 症例の中で ADAM10 高発現は 11 例に見られ、39 例は ADAM10 低発現であった。ADAM10 高発現例では ADAM10 は腫瘍細胞質と核に発現が見られ、また腫瘍血管内皮にも弱い発現が見られた。なお正常脳では ADAM10 発現は見られなかった。Notch1 高発現は 12 例で、38 例は Notch1 低発現であった。Notch1 高発現例では Notch1 は主に腫瘍細胞質に発現が見られた。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。</p> <p>ADAM10 発現を年齢、性別、術前 KPS、腫瘍サイズ、Notch1 発現でそれぞれ検討を行うと、ADAM10 発現は Notch1 発現においてのみ有意な関連が見られた (Fisher 正確検定、$p = 0.002$)。</p> <p>ADAM10 発現と全生存期間を Kaplan-Meier 法で検討すると、全生存期間は ADAM10 高発現で 478 日、低発現で 633 日と ADAM10 高発現の方が有意に予後が悪いことがわかった (Log-rank test、$p = 0.033$)。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、全生存期間は ADAM10 高発現で 319 日、低発現で 725 日と ADAM10 高発現群において有意に予後不良であることがわかった (Log-rank test、$p = 0.006$)。</p> <p>また年齢、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ということがわかった。</p>

[結論]

本研究では ADAM10 は膠芽腫において 22%が高発現、Notch1 は 24%が高発現を呈し、ADAM10 と Notch1 の有意な関連が見られた。また膠芽腫において ADAM10 の高発現は予後悪化因子であり、正常脳に ADAM10 発現が無いことから、ADAM10 を阻害することによる膠芽腫治療の可能性があると考えられた。