

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「予後不良な子宮平滑筋肉腫における Glucose Transporter-1 および Hexokinase II の免疫組織学的発現性と長期生存の検討」

学位申請者 塚田 ひとみ

本論文は、子宮平滑筋肉腫において、細胞膜上のブドウ糖輸送蛋白(Glut-1)が高発現しており、その発現は腫瘍の生物学的悪性度と関連があることを明らかにしたものである。

子宮の平滑筋肉腫は予後不良で、診断が難しいという臨床的問題がある。近年、子宮平滑筋肉腫は PET で陽性になるとの報告がみられる。そこで腫瘍の糖代謝に関与する Glut-1 と Hexokinase II の発現を調べた。対象は子宮平滑筋肉腫で臨床病期 I 期の 23 症例と、対照群として子宮筋腫(良性) 20 症例で、免疫組織染色により Glut-1 と Hexokinase II の発現を調べた。その結果、Glut-1 は平滑筋肉腫で高発現がみられ、核分裂像の指標である MIB-1 指数と正の相関が認められた。さらに生存曲線(overall survival)で、Glut-1 陽性例は Glut-1 陰性例に比較し、有意に予後不良であった。Glut-1 の発現を調べることで、治療方針・治療効果・予後予測で役立つことが示された。非上皮性腫瘍では骨肉腫と軟部肉腫で Glut-1 が高発現するとの報告があるが、子宮平滑筋肉腫での検討は本研究がはじめてである。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 従来の悪性度指標のみでは臨床的に何が問題か。
- 2) 腫瘍径と悪性度がどのように関連しているのか。
- 3) GLUT-1 に着目した理由。
- 4) GLUT-1 の染色性は紡錘形細胞と多形性細胞で異なるか。
- 5) 患者の年齢と GLUT-1 の発現に違いはあるか。
- 6) 女性ホルモン環境で GLUT-1 や Hexokinase II 発現に違いがあるか。
- 7) GLUT-1 のウェスタンブロット解析、RT-PCR やリアルタイム PCR 等の mRNA レベルの検討は行われているか。
- 8) 対象症例を臨床病期の I 期のみとした理由。
- 9) 生存率の比較で無病生存率でなく overall survival を用いた理由。
- 10) 生存率曲線が既報告と異なりプラトーを示すことの理由。
- 11) 婦人科領域の良性腫瘍で PET が陽性となるのは。
- 12) 本研究が今後どのように臨床に活用できるか。

これらの質問に対して、申請者は自身の研究から得られた知見、文献的考察、臨床経験から、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確に説明した。また質疑を通じて、関連領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の発展に期待がよせられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 塚田 ひとみは東海大学博士(医学)の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	安田 聖栄	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	坂部 貢	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	中村 直哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	貞廣 莊太郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	村松 俊成	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）