

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「Association of podoplanin expression with lung squamous cell carcinoma prognosis」
(肺扁平上皮癌に対するポドプラニン発現と予後に関する検討)

学位申請者 生駒 陽一郎

本論文は、膜貫通型糖蛋白の一つであり腫瘍辺縁-間質に存在すると言われるポドプラニンの、肺扁平上皮癌における発現強度と発現様式を免疫組織学的手法にて解析し、予後に対する影響をリンパ管浸潤との関連も含めて評価した論文である。103 例の肺扁平上皮癌患者の手術による摘出標本を用い、ポドプラニンの発現様式を免疫組織化学染色により評価した。評価は①発現の強度と②染色の局在面から行われた。①ポドプラニンの発現が強度群は弱陽性/陰性の群に比べ、リンパ節転移が少ない傾向、腫瘍内リンパ管浸潤が軽度である、分化度が高い、等に加え生存率が良好であるという特徴があった。②染色の局在が辺縁型優位の群のほうが非辺縁型に比べ、リンパ管浸潤が少ない、静脈浸潤が少ない、分化度が高い、等に加え生存率が良好であるという特徴があった。並行して行われた腫瘍のリンパ管浸潤(Ly)による分類では Ly0-1 群と Ly2-3 群において生存曲線は有意に前者(Ly が軽度)が良好であり、TNM 分類に匹敵する意義があると思われた。

これらの知見より、ポドプラニンの細胞内局在性が肺扁平上皮癌の新しい予後推定マーカーとして臨床医学に活用される可能性を示唆した。

審査に際しては以下のような質問がなされた。

1. 今回の肺がんでのポドプラニン発現の結果と既報の食道がんでの発現結果の相違について。
2. 本研究は手術摘出標本でのドプラニン発現検索だが、手術不適応肺癌への応用について。
3. 肺線維化や肺気腫など肺癌の発生母地となりやすい病変との関連について。
4. 病理検体の Sampling の方法ならびに Positive control について
5. ポドプラニンの染色 Pattern と扁平上皮癌の分化度 (高,中,低) 分化について。
6. 正常肺組織と肺扁平上皮癌におけるポドプラニンの発現・局在性の相違について。
7. 細胞質に発現しているポドプラニンの機能と細胞膜型との違いについて。
8. ポドプラニン受容体の肺扁平上皮癌における発現について。
9. ポドプラニンの細胞極性維持機能について。
10. がん化に伴って変化するポドプラニンの局在性と細胞極性との関係について。
11. 肺癌の外科手術におけるリンパ節郭清の意義について。
12. ポドプラニン発現と EMT との関係について。

これらの質問に対して、申請者は自らの研究成果と文献的考察を含めて回答し、本論文により肺癌組織におけるポドプラニン染色が予後の予測に有用であることを示すと同時に今後の問題点についても明確に示した。化学療法などの治療法に制限があり、かつ縮小手術もしくは手術非適応となることが余儀なくされることの多い高齢者低肺機能の肺扁平上皮癌の治療方針を検討する上で臨床応用が期待されると同時に、肺癌のみならず肺気腫や肺線維症などの呼吸器疾患に関しても応用し、病態生理あるいは非侵襲的診断法や治療法の開発につながることを期待される意義ある研究と考えられた。

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 生駒 陽一郎 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）	三上	幹男	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	竹腰	進	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	田尻	琢磨	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	坂巻	文雄	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	岩崎	正之	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）