

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「術前化学放射線療法による直腸癌組織中の粘液成分の質的および量的な変化とその臨床的意義の研究

I . 術前化学放射線療法による粘液湖の質的変化---High iron diamin-Alcian blue(HID-AB)染色と MUC1 染色による評価---

II . 術前化学放射線療法による直腸癌組織中の粘液湖の量的変化---CRT 前後の MRI による評価と切除標本の組織学的評価---

学位申請者 宮北 寛士

本論文は、直腸癌において予後不良因子と見なされる粘液癌に着目し、直腸癌の標準治療である術前化学放射線療法（CRT）前後の粘液湖の質的ならびに量的な変化を病理学的、画像的に多面から解析した大変興味ある研究である。粘液湖を呈する直腸癌は予後不良であることが知られている一方で、術前化学放射線療法（CRT）後に粘液湖が誘導された直腸癌は、元々粘液湖のあった直腸癌より予後良好であるといった乖離した現象が認められている。この現象について申請者らは、CRT を受けた症例、受けなかった症例の切除標本の粘液湖を（High iron diamin - Alcian blue(HID-AB)染色と MUC1 染色により質的に評価し、化学放射線療法によって粘液には質的な変化が起こっていることを示し、しかし この2種の染色法だけでは、もともと存在した粘液なのか、誘導された粘液なのかを適格に識別できないことも指摘した。さらに本研究では化学放射線療法によって粘液が増加するの可否かという量的な変化に関し MRI 評価を行い 74%の症例では変化が無いこと、しかし切除標本との比較では 26%の症例で切除標本で MRI 評価以上の粘液が認められたことから、一部の症例では粘液が誘導されたことが示唆されること、化学放射線療法前に MRI 評価で 20%以上の粘液湖を有する症例では化学放射線療法の response が不良で、個別化治療に役立つ可能性、つまり MRI による直腸癌組織中の粘液湖の比率によって CRT の効果予測が可能である点を見出した。術前化学放射線療法の効果予測について新しい知見を見出した論文であり、さらに今後の研究に应用を望めることも含めて、学位論文として十分な業績である。

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. HID AB 染色の意義、原理。
2. MUC1 と癌化・癌の進展などとの関係。
3. CRT によって粘液の性格が変化する一臨床的な意味と生物学的な意味
4. 粘液貯留を呈する大腸癌の細胞生物学的なふるまい（血管新生や細胞増殖率）の他組織型との相違。
5. 腫瘍容積が近似した症例でのサブ解析を行った時の結果予想。
6. MRI 所見から腫瘍体積を算出する具体的方法。
7. 粘液湖のある腫瘍と CRT 誘導による腫瘍内粘液湖の分布パターンの相違。
8. 調査例の中で粘液湖の少ない症例が女性に多い理由。
9. 粘液癌において形成された粘液湖と化学放射線療法の影響により形成された粘液湖の分布や形態。
10. 粘液癌による粘液湖と術前化学放射線療法による粘液湖の違いを見出した論文の評価。

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と文献的な考察、さらには本人のこれまでの臨床経験によって育まれた知識とを駆使して十分な議論を行い、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、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、消化器外科学ならびに関連医学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た。さらに、本研究は直腸癌の治療においても病態解明においても大変有意義で且つ発展性もあるものであり、大腸癌の臨床成績向上に大きく寄与することが期待された。今後の研究の発展が大きく期待される。

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 宮北 寛士先生は東海大学博士（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	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）	宮嶋 哲	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	國枝 悦夫	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）