HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on molecular mechanisms underlying 5-ALA mediated fluorescence-guided surgery and the prognostic significance of CD44 in grade II/III gliomas [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	侯, 崇显
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14036号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78167
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2527
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hou_Chongxian_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　コウ　スウケン

審査担当者
主査　教授　山　下　啓　子
副査　教授　玉　腰　暁　子
副査　教授　田　中　伸　哉
副査　教授　篠　原　信　雄

学 位 論 文 題 名

Studies on molecular mechanisms underlying 5-ALA mediated fluorescence-guided surgery and the prognostic significance of CD44 in grade II/III gliomas
（グレード II/III 神経膠腫における 5-ALA を利用した蛍光誘導手術の分子機構と CD44 の予後への重要性に関する研究）

神経膠腫は脳腫瘍の中でも最も頻度が高い腫瘍であり、グレード II/III 神経膠腫においては切除しても局所再発率は高い。本研究は、グレード II/III 神経膠腫を対象として、Chapter I では腫瘍の安全かつ完全切除目的に現在使われている蛍光 誘導手術で用いる 5-aminolevulinic acid (5-ALA) の分子機構について、また Chapter II では腫瘍細胞の CD44 発現の予後因子としての意義について検討した。その結果、5-ALA を用いた蛍光誘導手術において、PEPT2 蛋白が蛍光陽性症例で高発現していること、PEPT2 の過剰発現が PpIX の蛍光強度に関与していることを明らかにした。また、CD44 高発現症例は低発現症例に比べて有意に予後不良であること、CD44 発現はグレード II/III 神経膠腫の予後因子であることを示した。

審査にあたり、副査の篠原教授から、Chapter I について、グレード II とグレード III 神経膠腫での蛍光の強さの違いについて質問があった。申請者は、蛍光陽性症例がグレード II 神経膠腫では 22 例中 2 例、グレード III 神経膠腫では 28 例中 19 例であったこと、グレード II 神経膠腫で蛍光陽性例が少ないため、グレード II とグレード III での蛍光の強さの比較はできなかったと回答した。次に、蛍光誘導手術に際して 5-ALA の取り込みを増強させる方法について質問があった。申請者は、本研究成果からは推測される方法はないと回答した。

続いて副査の田中教授から、Chapter 1 について、グレード IV 神経膠腫ではほぼ全例 5-ALA 陽性となること、そのメカニズムとして、腫瘍細胞で ferrochelatase が欠如しているため PpIX が細胞内に蓄積されることによる、との説明がなされた。そして ferrochelatase の発現は検討しなかったのかとの質問があり、申請者は、今回は測定しなかったと回答した。次に Chapter 2 について、isocitrate dehydrogenase (IDH) 遺伝子変異の有無は神経膠腫の

性質にとって重要な因子であることから、IDH 遺伝子変異の有無別に CD44 発現レベルについて検討したか、との質問があった。申請者は、今回は IDH 遺伝子変異の状況に応じては検討しなかったと回答した。

続いて副査の玉腰教授から、Chapter 2 について、各コホートの内容や症例の特徴について質問があった。申請者は、TCGA は米国の各種がん患者のゲノム解析結果（遺伝子の変異や発現など）が登録されたデータベースであり、CGGA （Chinese Glioma Genome Atlas）は中国の大病院での神経膠腫症例のゲノム解析結果が登録されたデータベースであると回答した。さらに、TCGA、CGGA、北海道大学病院の３つのコホートで検討しているが、登録された年代により治療法が異なり予後に影響する可能性があるのではないか、との質問があった。申請者は、年代により診断基準や治療法が異なる部分があること、今回は登録された時点の情報を用いている、と回答した。

最後に主査の山下教授から、神経膠腫の WHO 分類に IDH 変異の有無などがすでに採用されている。また本研究の北大のコホートでの生存期間の多変量解析で、IDH 変異の有無が CD44 発現状況よりも強く予後に影響していると考えられる結果となっている。IDH 変異より CD44 発現状況が重要であると考える点について質問があった。申請者は、IDH 変異の有無に加えて CD44 発現状況もグレード II/III 神経膠腫の予後に重要であると考えられること、また今後、CD44 発現メカニズムの解明を行いたい、と回答した。

本研究により、グレード II/III 神経膠腫において、蛍光誘導手術での 5-ALA の分子機構と CD44 発現の予後への重要性について明らかにされた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。