



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	髄膜腫におけるCD44発現に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	澤谷, 亮佑
Description	配架番号 : 2874
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16150号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93543
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAWAYA_Ryosuke_review.pdf, 審査の要旨



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 澤谷 亮佑

主査 教授 石田 晋

審査担当者 副査 教授 山田 崇弘

副査 准教授 矢口 裕章

学 位 論 文 題 名

髄膜腫における CD44 発現に関する研究

(A study on the increased CD44 expression in primary meningioma)

本研究では、細胞表面レセプターであるCD44について、髄膜腫における発現亢進と臨床因子との相関についての検証を行った。その結果、これまでも知られていたCD44発現と腫瘍の悪性度との相関に加えて、CD44発現と腫瘍周囲浮腫（PTBE）との間に正の相関があることを新たに見出した。同時に検証した炎症性マーカーのIL-6亢進との相関もみられたことから、CD44発現による炎症反応が、髄膜腫におけるPTBEを惹起している可能性が示唆された。今後CD44が髄膜腫におけるPTBEの治療標的となる可能性が見出された。

審査にあたり、まず副査の矢口准教授からは、髄膜腫と IL-6 の関係性について先行研究などが存在するか、という質問があり、申請者は髄膜腫における IL-6 発現について解析した先行研究があり、PTBEの高度な群ではそうでない群に対して IL-6 の発現が高いという結果が報告されていると回答した。次に、全症例数が 106 例であるうち、免疫染色を代表 10 サンプルとした理由について質問があり、申請者は今回は時間的な制約もあったことから PTBE が特に強い症例とまったく無い症例を代表的に選んで解析を行ったと回答した。次に、今回の検討では腫瘍の CD44 のみが解析されており周辺環境については検討されていないが、例えば髄液中の IL-6 についての検討は行ったかについて質問があり、申請者は本研究では髄液中の IL-6 の検討は行っておらず、今後手術中に採取するなどで実現可能であるため検討したいと回答した。

続いて副査の山田教授からは、今回予後の解析を行っているが、髄膜腫の大半は WHO グレード 1 の良性のものであって浸潤や転移はなく、致命的となるとすれば頭蓋内圧亢進が原因となると思われる。悪性の腫瘍そのものによる予後と、浮腫のコントロールについての予後は分けて考えなければならないのではないかと質問があり、申請者はそもそもグレード 1 の腫瘍では予後不良であることが少なく、今回はその観点で解析を行っていないが、必要な観点であると思われるため今後解析を検討したいと回答した。次に、髄膜腫ではなぜ CD44 の発現が亢進するのかという質問があり、申請者は頭蓋内に発生した髄膜腫という異物に対する反応として、CD44 が亢進しているのではないかと考えていると回答した。次に、CD44 の発現亢進は髄膜腫に特異的な反応というわけではないのかについて質問があり、申請者は CD44 の発現亢進は髄膜腫に特異的なものではなく、例えばさまざまな炎症性疾患における炎症の発生に関与しているものであり、動物実験レベルでは抗 CD44 抗体の投与でそれらの炎症反応が抑制されたとの報告もされていることから、多岐にわたる CD44 の機能の一部として、今回の髄膜腫での結果が見出されたものと考えている、と回答した。次に、CD44 と PTBE の関係において、ほかの知られ

ているマーカーなどが交絡因子として存在しているのではないかと質問があり、申請者は本研究では他の PTBE の原因についての十分な解析は行えておらず、今後他の分子的要因の影響も含めて検討する必要があると回答した。

最後に主査の石田教授からは、腫瘍のどの部分（中心部であるか、辺縁部であるかなど）をサンプルとして用いるかは決まっていたかどうかについて質問があった。申請者は、基本的にはサンプルが腫瘍のどの部分であるかは不明であるが、何例かにおいて腫瘍の手術中に腫瘍の辺縁部、中心部などに分けて摘出を行い、それぞれの CD44 発現の解析を行った結果、腫瘍内部の局在によって CD44 の発現は大きく変化しないという結果が得られていることを回答した。次に、これまで CD44 の発現に着目した髄膜腫の動物モデルの研究は存在しているか、との質問があり、申請者はおそらく存在していないと回答した。主査からは本研究では CD44 の発現亢進と PTBE の発生の相関関係は示されているが因果関係は示されていないため、今後動物モデルを用いた検討を行って因果関係を証明していただきたい、とのコメントがあった。また、CD44 と IL-6 の因果関係について質問があり、申請者はこれまでの知見では CD44 発現によって炎症性マーカーである IL-6 の分泌促進がおこり、またその結果フィードバックがおこって CD44 の発現がさらに亢進するといったメカニズムについての報告がなされていると回答した。

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十分な資格を有するものと判定した。