

氏名（本籍）	さのりきや 佐野 力哉 （ 岡山県 ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 655 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Vasohibin-1 Is a Poor Prognostic Factor of Ovarian Carcinoma
審査委員	教授 中田 昌男 教授 山口 佳之 教授 本郷 淳司

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

Vasohibin-1 (VASH1) は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) により誘導される血管新生抑制因子である。VASH1 は正常組織のみならず悪性腫瘍においても発現し、予後因子としての意義が注目されている。しかし、卵巣癌における VASH1 の臨床的意義に関する報告はない。申請者は、卵巣癌の切除検体を用いて、VASH1 発現と血管新生関連因子および細胞増殖能との関連、予後因子としての意義について後方視的に検討した。1990 年から 2016 年の間に川崎医科大学附属病院で切除した卵巣癌症例のうち、予後の追跡が可能であった 58 症例を対象とした。パラフィン切片を用いて VASH1 の免疫染色を行った。同時に、CD31 の免染により microvessel density (MVD)、D2-40 により lymphatic vessel density (LVD) を評価し、VEGFR2、Ki67 の発現もあわせて検討した。各因子の発現数は、3 視野における 1mm²あたりの染色数の平均値とした。それぞれの因子の発現数中央値は、VASH1 14.6、MVD 19.1、LVD 2.5、VEGFR2 4.6、Ki67 42.7%であり、VASH1 の発現は、病理病期、T 因子と有意に関連していた。卵巣癌の組織型による差は認めなかった。また、MVD (相関係数 0.51、 $p < 0.001$)、VEGFR2 発現数 (相関係数 0.61、 $p < 0.001$)、Ki67 発現 (相関係数 0.28、 $p = 0.034$) と有意な正の相関を認めた。LVD との関連は見られなかった。病期 I-IV において VASH1 発現と予後との間に差は見られなかったが、I-III 期では VASH1 発現は有意な予後不良因子であった。しかし、多変量解析では独立した予後因子とはならなかった。以上の結果から、VASH1 は血管新生や腫瘍の増殖と強い関連性を有し、遠隔転移のない卵巣癌症例において予後因子となる可能性が示唆された。

本申請論文は、卵巣癌組織における VASH1 の発現と各種の臨床病理学的因子との関連を初めて検討したものであり、医学的に価値のある研究成果と考えられる。よって、学位論文に値すると評価した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、申請者から、本研究の着想に至った経緯、研究方法、結果とその科学的解釈、ならびに今後の展望についてスライドを用いて説明がなされた。発表は論理的かつ簡潔にまとめられており、申請者が本研究とその学問的背景について十分に理解していることがうかがわれた。審査委員からは、VASH1 の免疫組織染色方法の詳細、染色結果の評価方法の妥当性および客観性、結果の統計学的解析方法、血管新生因子との相関が認められたにも関わらず予後と関連しなかったことの科学的考察、本研究の発展性などについて質問がされた。申請者は、病理学的評価は国際的に一般的な方法に則って行ったものであり、統計学的にも適切に処理された結果であることを述べるとともに、一方で、抗体による染色結果の相違の可能性や、症例集積が十分でないことなど本研究の限界についても真摯な態度で的確に回答した。また、本研究の今後の展望についても、予後因子としての意義のみならず、悪性腫瘍の治療において期待されている血管新生阻害薬の治療予測因子としての意義について、その将来性を具体的に論述した。これらの質疑応答からは、申請者が専攻分野である女性機能病態医学のみならず腫瘍学全般についての深い学識を有していることを評価しえた。以上より、申請者は最終試験における審査基準の全てを満足し、今後の医学・医療分野において指導的役割を果たすための十分な知識と研究遂行のための能力を有すると判断し、学位授与に値すると評価しえたため、本学位審査を合格と判定した。