

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 渡 進

本研究は、膀胱癌検出のバイオマーカーとして重要な役割を果たしうる Fluorescence in situ hybridization (FISH)法の臨床的有用性を明らかにするために、膀胱癌切除標本および尿中剥離細胞における FISH 法について解析し、自然尿を用いた FISH 法が膀胱癌の検出を非侵襲的に行えるか、さらに、同法が膀胱癌の再発を予測しうるかを検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. 健常例 7 例から得られた正常膀胱切除標本並びに膀胱癌 25 例から得られた腫瘍切除標本において FISH 法を施行した。その結果、染色体数異常検出の cut-off 値を 20%と設定し、少なくとも 1 つの染色体におけるセントロメアシグナルの欠失や増加を 40 個(20%)以上の核で認めた場合、FISH 陽性とした。

FISH による膀胱癌検出頻度は、第 7 染色体 39%、第 8 染色体 18%、第 9 染色体 58%、第 17 染色体 45%、全体で 64%であった。染色体数異常の頻度が高い第 9、第 17 染色体を合わせた検出頻度は 25 例中 15 例 (60%)であり、第 7、第 8 染色体数異常を合わせた検出頻度(32%)と比較すると有意に検出頻度が高かった($p=0.041$)。

2. 手術前の膀胱癌症例 44 例と泌尿器科的悪性腫瘍を有さない症例 20 例において第 9、第 17 染色体のセントロメアプローブを用いて FISH 法を行った。また、同症例において、尿細胞診と BTA テストを行い、FISH の結果と比較検討した。染色体の欠失は概して、grade, stage の低い症例に認められたのに対して、染色体の増加は grade, stage の高い症例に多く認められた。第 9 染色体の膀胱癌検出頻度は 75%であり、第 17 染色体の膀胱癌検出頻度 51%よりも有意に高かった ($p=0.037$)。FISH による膀胱癌検出感度は 85%であり、BTA テスト 64%、尿細胞診 32%よりも有意に高かった (それぞれ $p=0.026$, $p<0.0001$)。FISH、BTA テスト、尿細胞診の specificity は、それぞれ 95%、80%、100%であった。FISH は BTA や尿細胞診に比べて、Tis や grade, stage の低い腫瘍において検出感度が高いという特徴を有しており、specificity は尿細胞診と同等であった。

3. 膀胱癌症例 33 例より経尿道的膀胱腫瘍切除術 1 か月後に得た尿検体において FISH 法を行った。腫瘍切除後の FISH の結果は、33 例中 21 例 (63.6%) で FISH 陽性であった。観察期間中 (3 - 30 か月、平均 15.5 か月) に、膀胱癌の再発は 13 例において確認され (39.4%)、全例 FISH 陽性であった。FISH 陰性の 12 例は全例再発しなかった。第 9 染色体変異を有する症例は、第 9 染色体変異を有さない症例よりも膀胱癌を再発しやすい傾向を認めた ($p=0.080$) が統計学的有意差を生じなかった。一方、第 17 染色体変異を有する症例は、第 17 染色体変異を有さない症例よりも有意に膀胱癌の再発率が高かった ($p < 0.0001$)。各パラメーターの再発予測における PPV (Positive predictive value) ・ NPV (Negative predictive value) を検討したところ、PPV, NPV ともに良好な膀胱癌の再発予測マーカーは、第 17 染色体の染色体変異 (PPV 91.7%, NPV 90.5%) であった。

以上、本論文は自然尿を検体として用いた FISH 法の解析により、FISH 法は非侵襲的に膀胱癌を検出し、膀胱癌の再発を予測することが可能であることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、尿検体を用いた FISH 法による膀胱癌の再発予測能力の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。