[別紙 2]

# 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名　松岡勇二郎

本研究は前縦隔で最も頻度が高く，重症筋無力症（MG）などの自己免疫性疾患を合併する胸腺上皮性腫瘍（胸腺腫，胸腺癌）について WHO 組織分類（A 型，AB 型，B1 型，B2 型，B3 型，C 型）と臨床的特徴との関係，その有用性の評価，また診断や鑑別，予後等に関与する分子マーカーを探るため，多数の胸腺上皮性腫瘍症例で WHO 組織分類，組織マイクロアレイ（TMA）による免疫組織化学染色を中心に臨床病理学的検討を行い，下記の結果を得ている．

1. 胸腺上皮性腫瘍 40 例について WHO 組織分類と他の組織分類を用いて二人の病理医が別々に連続して診断し，一致率をみた．WHO 組織分類はほぼ良好な一致率を示し再現性があり，他の分類と比べ簡便であることが確認できた．
2. 上記の結果を受け,胸腺上皮性腫瘍 197 例について WHO 組織分類を用いて分類した．全例が分類可能であり，A 型が少なく，B2 型が最も多かった．C 型はすべて非角化型類表皮癌であった．組織間で病期に有意差があり，B3 型，C 型になるほど進行していた．MG 合併の頻度は A 型，C 型で少なく，B2 型で多く，有意差がみられた．A 型で腫瘍死は無く，腫瘍死の半数以上が C 型であった．C 型とその他の型との間，B3 型と A および AB 型との間で生存率に有意差を認め，多変量解析でも WHO 組織分類は独立した因子であった．WHO 組織分類は以上の特徴を有し，臨床上有用である事が示された．B3 型は予後や MG 合併など臨床的にも C 型等とは異なる組織型であることがわかった．
3. TMA による 33 種類の抗体を用いた免疫組織化学染色を胸腺上皮性腫瘍 133 例で施行した．B3 型と C 型との間では CK5/6,CK19 が B3 型で，c-Kit や CD5 が C 型で陽性率が有意に高かった．また B3 型と A 型では β-catenin が B3 型で,CD15 が A 型で有意に高発現であり,以上の分子マーカーは組織型の診断,

区別の参考となることがわかった．B3 型は免疫組織化学的にも C 型などの他の組織型とは異なることが示された．Bcl-2 や CK5/6，VEGF，MMP-2 は病期と関連し，CK5/6 や CK19 は MG 合併例で高発現していた．各組織型内での有意差はなかったが，c-Kit や CD5,Bcl-2 の陽性例は予後不良であった．

4. 胸腺癌（C型胸腺腫）との鑑別が問題となる食道，肺の扁平上皮癌に対してもTMAを用いた免疫組織化学染色を行い，胸腺癌の結果と比較した．c-KitやCD5,Bcl-2は胸腺癌で，CD44やp53は食道癌，肺扁平上皮癌で有意に陽性であり，これらの分子マーカーが鑑別診断に有用であることが示された．

以上，本論文は胸腺上皮性腫瘍（胸腺腫，胸腺癌）でのWHO組織分類と臨床特徴，予後などの検討，TMAを用いた免疫組織化学染色から，WHO組織分類の有用性や，予後等に関連する分子マーカーを明らかにした．本研究はこれまで充分に検討されたとは言えなかった胸腺上皮性腫瘍のWHO組織分類の特徴や有用性，分子マーカーの探究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．