

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1472 号	氏名	義岡孝子
審査委員	主査	米澤 傑	
	副査	堂地 勉	夏越 祥次

主査および副査の3名は、平成22年9月10日、学位請求者 義岡 孝子君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 発表で呈示した過去の報告で、ALDH1 と予後との関係の結果が異なっていた原因は何か。
 回答： 過去の報告では、対象症例の組織型の区別はなかったが、我々は浸潤性乳管癌を対象としたことが理由の一つとしてあげられる。また、過去の報告では5生率のみで予後を評価しているが、乳癌は5年以上経過してから再発や転移が多々あり、10生率での評価が重要と考えられている。我々は10生率での評価を行ったことで、異なる結果が得られたと考えている。

質問2) 呈示された過去の報告以外には ALDH1 の研究論文はないと考えていいのか。
 回答： 呈示した論文は投稿前に発表された論文で、その後、リンパ節転移巣における ALDH1 発現の研究や、化学療法と ALDH1 発現との関係を調べた論文が発表されている。

質問3) 対象症例のホルモン療法の内容は何か。
 回答： ほぼ全例にタモキシフェンが投与されている。

質問4) 浸潤性乳管癌 (IDC) と非浸潤性乳管癌 (DCIS) の症例を集めた期間が異なっているがなぜか。
 回答： DCIS 症例は症例数を増やすために IDC 症例より長い期間で集めた。

質問5) 多変量解析で年齢を因子に入れなかったのはなぜか。無再発生存期間や全生存期間には年齢を入れた方がよいのではないか。
 回答： ALDH1 発現と年齢は χ^2 乗検定で有意差は認められなかったため、多変量解析に含めていない。

質問6) ALDH1 の判定方法は陽性細胞が 0% でなければ全て陽性としたのか。
 回答： 1個でも陽性細胞があれば、ALDH1 発現ありと判断した。

質問7) ALDH1 が 10% 未満の症例と、50% 以上の症例では予後に差があるのか。また、症例を蓄積すれば予後に違いが出てくるのか。
 回答： ALDH1 陽性細胞 50% 以上の症例は非常に少なく、統計学的な差は今のところ出ていない。

質問8) ALDH1 の評価方法で陽性、陰性の判定基準は、論文によって異なっているのか。
 回答： 異なっている。5% 以上を陽性とした報告もある。

質問9) IDC257 例のうち 112 例に転移があったということだが、この程度の転移は普通と考えていいのか。除外した症例があって、転移が多くなったということはないか。
 回答： 全症例に腋窩リンパ節郭清を行っており、この程度のリンパ節転移は認められると考える。除外した症例はない。

質問10) ALDH1 陽性群が予後不良であるのはなぜなのか。
 回答： 過去の研究で ALDH1 陽性細胞は高い腫瘍形成能を有する癌幹細胞の亜集団であると報告されている。ALDH1 陽性細胞を持つ腫瘍は再発、転移しやすく、また抗癌剤治療抵抗性の性質を持つため、予後が悪くなる考えられる。

質問11) 子宮癌、卵巣癌で ALDH1 を調べる意味はあるのか。
 回答： 卵巣癌で ALDH1 発現は予後良好を示唆する因子であると報告されたが、漿液性腺癌で ALDH1 発現は予後不良因子であるという異なった結果も報告されており、検討の必要があると考える。また、子宮体癌症例で現在検討中である。

質問12) 免疫染色で示された細胞はすべてが癌幹細胞なのか。
 回答： すべての細胞が癌幹細胞ではないと考えている。乳癌の癌幹細胞と言われている CD44+/CD24-細胞と

overlap している細胞はごくわずかで、完全に一致していないと報告されている。

質問 1 3) ALDH1 陽性細胞から本当の癌幹細胞を見つけるにはどうすればよいと思うか。

回答： ALDH1 陽性細胞を他の癌幹細胞マーカーに陽性を示す細胞と対比させて、overlap している細胞を解析することが考えられるが、免疫染色の手法だけでは限界がある。

質問 1 4) ALDH1 陽性は予後不良の指標になっているが、厳密な意味で ALDH1 が癌幹細胞であるかどうかということは現時点では疑問が残るという理解でよいのか。

回答： そのように理解している。

質問 1 5) ALDH1 陰性と判断した症例にも陽性細胞がある可能性はないのか。

回答： 代表切片のみでの評価であるので、検索していない部位に陽性細胞が発現している可能性はある。

質問 1 6) 全症例で ALDH1 は強い危険因子とならなかったが、リンパ節転移陽性群では独立した予後因子になるという結果をどのように解釈するか。

回答： 乳癌ではリンパ節転移の有無が最も強力な予後因子であり、症例を転移の有無で分けて解析することが一般によく行われており、この結果が得られたと考える。

質問 1 7) 原発巣における ALDH1 陽性細胞と転移巣における ALDH1 陽性細胞が同じ働きなのか。

回答： 原発巣が ALDH1 陽性群の約 4 割はリンパ節転移巣で陰性、原発巣が ALDH1 陰性群の約 3 割がリンパ節転移巣で陽性を示し、原発巣と転移巣で完全に評価が一致しているわけではないので、同じ機能を持つ細胞ではない可能性が考えられる。

質問 1 8) 原発巣において ALDH1 陰性で、転移巣において ALDH1 陽性を示した症例で、転移巣でみられた ALDH1 陽性細胞がどこから来たのか。

回答： 原発巣で陰性と判定されていても、体内のどこかに陽性細胞があつて、リンパ管を經由してリンパ節へ移動した可能性があると考えられる。

質問 1 9) DCIS での ALDH1 発現は 14.0% で、IDC での ALDH1 発現は 26.5% と上昇していることについての考察は？

回答： IDC が DCIS に比較して、より増殖能の高い性質を持っている可能性がある。

質問 2 0) ALDH1 の発現は腫瘍径や深達度とは関係ないような印象があるが、その点についてはどうか。

回答： IDC では腫瘍径と正の相関がみられたが、DCIS では相関はないという結果が得られた。

質問 2 1) ALDH1 の発現と、p53 や TGF β など細胞増殖に関係する因子の発現の両方をみると、発癌メカニズムの解明につながる研究に発展するか。

回答： 今回は細胞増殖に関係する他の因子の発現を検索していないため、さらに検討を要すると考える。

質問 2 2) ALDH1 の発現の検索は予後予測マーカーとして期待できるという結論であったが、臨床における診断や治療に結びつくことが示唆されるのか。

回答： パラフィンブロックを用いた免疫染色で日常の病理診断に利用することが容易であり、予後予測マーカーとして利用できるのではないかと考えている。

質問 2 3) ALDH1 は細胞増殖、分化を制御しているということであったが、ALDH1 には未分化な細胞を分化させるという働きがあるのか。ALDH1 が癌幹細胞マーカーとして利用されている理由は何か。

回答： 未分化な細胞を分化させる働きがあるという報告はない。ALDH1+/CD24-/CD44+細胞が最も腫瘍形成能の高い癌幹細胞の亜群とみなされたことから、ALDH1 が癌幹細胞マーカーとして利用されている。

質問 2 4) ALDH1 が 50% 以上に染色された症例は数例だったのか。

回答： IDC では 4 例のみであった。

質問 2 5) ALDH1 の免疫染色で正常組織ではどこに染まるのか。

回答： 正常乳腺の小葉、末梢神経、血管周囲の平滑筋細胞、マクロファージなどに陽性である。

質問 2 6) Tissue micro array (TMA) で ALDH1 の発現をみている報告があるが、本研究を TMA で行った場合、結果はどうかと思うか。

回答： TMA は非常に小さな切片で評価するため、本研究のように一切片のすべてを観察して評価するより、材料の採取部位によっては誤差が生じやすくなるのではないかと考えられる。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。