

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	神原 貴大
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 SOX6 is a Novel Immunohistochemical Marker for Differential Diagnosis of Epithelioid Mesothelioma From Lung Adenocarcinoma (SOX6は上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における新規免疫組織化学マーカーである)			
論文審査担当者			
主査	教授	大上 直秀	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	教授	服部 登	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>悪性中皮腫はアスベストがその発症に強く関連する予後不良の悪性腫瘍であり、WHO分類では上皮型、肉腫型、二相型の亜型に分類される。胸膜上皮型中皮腫(EM)と肺腺癌(LAC)は共に多様な組織像を示し、組織像の類似と発生部位が近しいために、両者の鑑別が困難なことがある。しかしEMとLACは治療方法や予後が全く異なるため、正確な診断が重要である。International Mesothelioma Interest Group(IMIG)はcalretinin, podoplanin(D2-40), Wilms' Tumor 1(WT1)を中皮腫陽性マーカーとして免疫組織化学的に用いることを推奨しているが、LACとの鑑別におけるこれらの感度・特異度は十分には理想的でない。</p> <p>我々はEMとLACの遺伝子発現解析によりEMマーカーとなる可能性のあるEMで高発現を示す遺伝子を抽出し、その一つにsex-determining region Y box 6(SOX6)を認めた。SOX6はDNA結合タンパクで、性決定領域Y関連転写因子のD subfamilyに属している。近年、SOX6は腫瘍抑制的に機能し、食道の扁平上皮癌、肝細胞癌、慢性骨髄性白血病、卵巣癌で発現が抑制されているとの報告があるが、中皮腫で検討した報告は無い。本研究ではEMとLACの鑑別診断におけるSOX6の免疫組織化学的マーカーとしての有用性を検討した。</p> <p>まず、本研究ではEM6例とLAC6例の遺伝子発現データをSubio softwareを用いて解析し、腫瘍間で2倍以上の発現差を認める転写産物を抽出した。</p> <p>免疫組織化学的染色では、外科的に切除され、2017 IMIG meetingと2015 World Health Organization histological classification of lung tumorsに基づいて、組織学的・免疫組織化学的所見により診断されたEM54例、LAC69例の組織材料を対象とした。免疫組織化学的染色は、各症例の代表的なホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから3-<math>\mu</math>m厚で薄切した組織切片に対して、BenchMark GX automated immunohistochemical stationとultraView Universal DAB Detection Kitを用いておこなった。抗SOX6抗体(clone: A-4, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA)は100倍希釈して用いた。腫瘍細胞のSOX6の発現は核で評価し、全く発現がない場合0、10%未満の腫瘍細胞が陽性で1+、10%-50%の腫瘍細胞が陽性で2+、50%より多くの腫瘍細胞が陽性で3+とした。感度・特異度の計算には分割表を用いた。</p> <p>その結果、遺伝子発現解析により、LACと比較してEMでは3278の転写産物が高発現、3446の転写産物が低発現を示し、このうちSOX6は9つの転写産物がEM6例中5例で高発現を、LAC6例中5例で低発現を示した。免疫組織化学的染色では、SOX6はEM54例中53例で腫瘍細胞の核に強い発現を、LACでは69例中5例に弱い発現を認め、EMとLACの鑑別におけるSOX6の感度は98%、特異度は93%であった。CalretininとD2-40も感度98%を示したが、特異度はそれぞれ78%、90%であった。WT1は特異度100%を示したが、感度は78%であった。</p>			

鑑別マーカー2種類の組み合わせの検討では、特に2種類とも陽性になる場合において、SOX6とcalretininの組み合わせは感度96%、SOX6とWT1の組み合わせは特異度93%であり、他の組み合わせよりも優れていた。感度・特異度以外に注目すべき点として、SOX6は腫瘍細胞の核に特に強く染色され、細胞質や細胞膜は染色されたとしても弱い染色性に留まったことが挙げられる。このことからSOX6は、細胞質での染色性が核所見の判定に影響しやすいcalretininや、細胞膜で判定をおこなうD2-40よりも判定の再現性が高い可能性が示された。また、補足的におこなった検討では、症例数は限られるものの、転移性肺腺癌においても卵巣癌の1例を除きSOX6は陰性を示し、EMと転移性肺腺癌との鑑別にも有用な可能性がある。

以上の結果から、本論文は、SOX6が上皮型中皮腫と肺腺癌の免疫組織化学的染色を用いた鑑別診断に極めて有用な新規マーカーであることを明らかにした点で高く評価される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文は著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。