



Title	Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor
Author(s)	高野, 浩司
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55728
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	高野 浩司
論文題名 Title	Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor (肺癌からの転移性脳腫瘍は組織型、及び、上皮成長因子受容体の変異型に応じて脳内空間分布が異なる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>転移性脳腫瘍に好発部位が存在することは以前より知られているが、この現象を客観的に解析した報告はない。本研究では、肺癌の組織型、及び、分子生物学的背景が転移性脳腫瘍の空間分布に与える影響を解析した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>方法：転移性脳腫瘍を持つ肺癌患者連続200症例の、はじめて転移性脳腫瘍が指摘された造影CT画像もしくは造影MRI画像を解析した（CT 23症例、MRI 177症例）。全ての脳画像を標準脳画像（Montreal Neurological Institute 152 database）に線形変換することで三次元的に標準化を行った。また、各病変の大きさを一定化することで大きさによるバイアスを排除し、これらの標準化した病変を重畳することで転移性脳腫瘍の発生頻度図を作成した。さらに標準化後の各病変の中心座標をその病変の発生位置座標と規定し、各病変の存在部位、脳表からの距離を組織型ごとに比較した。また同様の解析を上皮成長因子受容体（EGFR）の変異型が判明している腺癌115症例では、EGFRの変異型ごとに行なった。</p>	
<p>成績：転移性脳腫瘍は合計1033病変が認められた。全病変を用いて作成した発生頻度図から、後頭蓋窓、解剖学的分水嶺領域、皮髓境界が転移性脳腫瘍の好発部位であることが視覚的に示された。存在部位解析の結果、転移性脳腫瘍の空間分布は組織型、EGFR変異型ごとに異なることが統計学的に示された（それぞれ$p=0.0074$、$p=0.020$）。具体的には、EGFRのL858R点変異（L858R）を持つ病変はエクソン19欠失（Ex19Del）を持つ病変と比較して尾状核・小脳・側頭葉に有意に多かった。脳表からの距離の中央値は、L858R群が11.5mm（四分位：6.6–16.8mm）、Ex19Del群が13.7mm（同8.6–21.9mm）、EGFR野生型群が15.0mm（同10.0–20.7mm）であり、L858R群がEx19Del群、EGFR野生型群と比較して有意に脳表近くに分布していた（それぞれ$p=0.0032$、$p<0.0001$）。一方、転移性脳腫瘍が発見された時点で3ヶ月以上化学療法を受けていた患者では、3ヶ月未満の患者と比較して病変が有意に脳表から離れて分布していた（$p=0.0002$）。多変量解析の結果、EGFRのL858R点変異と3ヶ月以上の化学療法歴はどちらも脳表からの距離に影響を与える独立した因子であった（それぞれ$p=0.0030$、$p=0.0107$）。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>肺癌からの転移性脳腫瘍の空間分布を客観的な手法で解析し、転移性脳腫瘍の空間分布と組織型、及び、EGFR変異型との間に関連があることが明らかとなった。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高野 浩司		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	吉嶺 復祐
	副 査 大阪大学教授	熊ノ御 浩
副 査 大阪大学教授	小川 和彦	
論文審査の結果の要旨		
<p>申請者は肺癌からの転移性脳腫瘍の脳内分布が不均一であり、かつ、肺癌の組織型のみならず遺伝子変異型によって分布が異なることを独自の客観的な手法を用いて証明した。以前より転移性脳腫瘍の脳内分布が不均一であり原発巣の種類により異なることが知られていたが、三次元画像変換技術を応用することでより客観的にこれらの事実を示すことに成功した。肺癌の組織型のみならず腫瘍の遺伝子変異型によって分布が異なることを示した報告はこれが世界初である。この知見を臨床応用することで、例えば、腫瘍の遺伝子変異型に合わせて最適な放射線照射野を計画することが将来的に期待される。さらに、本解析手法を用いて転移性脳腫瘍の脳内分布に影響を与える分子・遺伝子をスクリーニングすることで、悪性腫瘍の脳転移を予防する全く新しい薬剤の開発につながる可能性がある。以上より、申請者は博士（医学）の学位授与に値する。</p>		