

学位授与番号	甲第 1880 号		
学位授与年月日	平成 19 年 6 月 30 日		
氏名	武内 章彦		
学位論文題目	Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation Endproducts as a Novel Prognostic Marker in Chondrosarcoma (軟骨肉腫の新たな予後予測因子としての内在性分泌型 RAGE の解析)		
論文審査委員	主査	教授	大井 章史
	副査	教授	中沼 安二
			金子 周一

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する多リガンド膜受容体で、high-mobility group box 1 (HMGB1) をリガンドとして悪性腫瘍の増殖・浸潤・転移に関わるとされている。また、最近、リガンドを捕捉しデコイレセプターとして機能する endogenous secretory RAGE (esRAGE) が同定された。軟骨肉腫 (以下 CS) は、組織学的に Grade 1, 2, 3 と分類されるが、低悪性度の Grade 1 の中には予後不良な経過を辿るものもあることが知られており、また、内軟骨腫 (良性腫瘍、以下 EN) と組織学的な鑑別は困難な例もみられる。本研究では、EN と CS における RAGE, esRAGE, HMGB1 の発現の臨床的意義を検索し、以下の成績を得た。

1. EN (20 例) と CS (Grade 1, 24 例; 2, 13 例; 3, 2 例) の手術切除標本を、抗汎 RAGE 抗体、抗膜型 RAGE 特異抗体、抗 esRAGE 特異抗体、抗 HMGB1 抗体で免疫染色した結果、(1) 軟骨性腫瘍で発現する主な RAGE は esRAGE であった。(2) esRAGE と HMGB1 の標識率は、腫瘍の悪性度とともに上昇しており、特に esRAGE の発現は、EN よりも CS で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

2. EN (10 例) と CS (Grade 1, 5 例; 2, 6 例) の腫瘍組織抽出物中の esRAGE 蛋白濃度を ELISA 法で測定すると、EN よりも CS で有意に高かった (Grade 1,  $P = 0.0255$ ; 2,  $P = 0.008$ )。

3. CS Grade 1 における esRAGE 高発現と、局所再発 ( $P = 0.0013$ )、肺転移 ( $P = 0.0071$ )、生存率 ( $P < 0.001$ ) の相関がみられた。

以上、軟骨性腫瘍 (EN と CS) における esRAGE, HMGB1 の発現がはじめて確認され、esRAGE の発現が CS の組織学的な悪性度ならびに臨床経過と有意に相関することが明らかにされた。esRAGE の発現の検討は、EN と CS の鑑別、CS の悪性度判定や予後予測因子として有用な診断ツールになり得ると考えられた。

本研究は、EN と CS の鑑別、CS の悪性度判定、予後予測に関して、新しいバイオマーカー蛋白 esRAGE が有用である可能性をはじめて示した点で、骨腫瘍学に寄与し、学位論文に値する価値ある研究と評価された。