



Title	Nuclear features of infiltrating urothelial carcinoma are distinguished from low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma by image analysis(Abstract_論文要旨)
Author(s)	Kosuge, Noritake
Citation	Oncology Letters, 14: 2715-2722
Issue Date	2017-06-23
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/39245
Rights	

平成29年12月-7日
(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	小菅 則豪
論文審査委員	審査日	平成29年12月1日	
	主査教授	斎藤 誠一	印
	副査教授	村山 貞之	印
	副査教授	加留部 謙之輔	印
(論文題目)			
Nuclear features of infiltrating urothelial carcinoma are distinguished from low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma by image analysis (浸潤性尿路上皮癌の核の特徴は低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌と画像解析で区別することができる)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的 従来から病理学は形態学を基盤に記述的、定性的な科学として発展したが、一部には定量病理学として、より客観的な視点での研究もなされてきた。その多くは組織の画像解析(Image Analysis: IA)によりなされたが、顕微鏡で観察される一部分像の写真をコンピュータに取り込んで、デジタル化された画像が解析されてきた。一方 Whole Slide Image(WSI)として、ガラス標本全体のデジタル化が可能となり、当初はバーチャルスライドとも呼ばれるが、その画像はディスプレイに表示され、低倍から高倍まで任意の倍率での観察や撮影、マーキングなどができる技術が開発され、近年では診断、教育、研究と様々な分野で広く利用された。加えて最近の病理診断において、免疫染色の染色性の客観性が求められつつあり、自動解析により判定精度を高める研究などが進められている。今回尿路上皮癌検体を用いて、WSIを用いたIAを行い、核形状とKi-67、p53およびGATA結合タンパク質3(GATA-3)の免疫染色の評価におけるWSIのIAの有用性の検討を試みている。			
2. 研究内容 検体は2011年～2015年10月までの間に琉球大学医学部附属病院で経尿道的膀胱腫瘍切除術をされた尿路上皮癌の病理標本で、フォイルゲン(Feulgen)反応を用いた核酸染色と前述免疫染色を行い、WSIにした。デジタル化された画像よりIAソフト(Image-Pro Plus & Analista)を用いて、大きさや濃度といった核のパラメータおよび免疫染色での陽性率を測定し統計解析を行った。 低異型度乳頭状尿路上皮癌(LGPUC)と浸潤癌(IUC)における核形は核の面積の標準偏差(SD)、最大直径・最小直径のSD、濃度のSD、平均・最大濃度で有意差がみられたが、核の平均面積、最大・最小直径の平均に差は見られなかった。このことは、LGPUCとIUCの違いは核の大小不同等での異型度判定とした主観的、定性的に捉えられているものを客観的、定量的に反映したものと考えられた。また、免疫染色ではIUCにおいて、LGPUCに比べ、Ki-67, p53の発現が増加、GATA-3の発現が低下し、このことは既存の			

報告と矛盾しなかった。各免疫染色におけるカットオフ値を検討した所、LGPUC と IUC における Ki-67 染色は感度 92%、特異度 91%の高い精度を、カットオフ値 18.7%で示した。その他 p53 は同様 LGPUC と IUC においてカットオフ値 9.2% (感度 78%, 特異度 73%) で、筋層浸潤の有無において GATA-3 がカットオフ値 63.9% (感度 85%, 特異度 76%) で、中等度の精度を示した。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、WSI を用いた膀胱癌での核形状の評価と免疫染色の評価を IA した報告である。尿路上皮癌における核形の評価に関しては、本邦の腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約第 1 版と World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Urinary Systems and Male Genital Organs 4th edition の記載とで若干の齟齬があり、今回の結果は WHO に記載された核の所見に合致する所見が得られ、将来の病理診断の補助となる指標として応用可能と考える。過去の報告で細胞の核形を IA したものの多くは、強拡大での観察や細胞診で一つ一つの核を撮影し、100 個程度のデータを測定・解析してきたが、今回の研究では WSI によるデジタル化により、任意の倍率での解析が可能となり、一度に多量の核を測定することによって、数百から千個単位での細胞データを活用することができることが示されている。今回の結果から尿路上皮浸潤癌では、核の大小不同と多形性が著明になり、核酸量が増加し、核内における濃淡のバラツキが大きくなる、といった主観的な悪性度の評価に改めて客観性が示されており、また免疫染色において、浸潤の有無に対して陽性率によるカットオフ値を得られ、今後こうした客観的な指標値により、前述のように、実際の診療現場での診断補助となりえる可能性がみられた。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。