

## 〔結論〕

ALL 症例の *RIZ1* の発現は正常骨髄細胞に比較して有意に低下しており、特に T-ALL ではメチル化による *RIZ1* の不活化が病態に関与することが示唆された。

## 論文審査の要旨

急性リンパ性白血病 (ALL) 73 症例 (B-ALL 62 例, T-ALL 11 例) の末梢血または骨髄液から単核球を分離し, RT-PCR 法を用いて *retinoblastoma protein-interacting zinc finger* (*RIZ*) 遺伝子の発現量を測定し, メチル化特異的 PCR 法を用いて *RIZ-PR* (*RIZ1*) プロモーター領域のメチル化の解析を行った。正常骨髄液やリンパ球, 白血病細胞株でも同様の解析を行った。また *RIZ1* にメチル化を認めた MOLT-4 を 5-Aza2'-deoxycytidine (5-aza) で処理し, 細胞増殖とメチル化の解除, 発現の回復を検討した。*RIZ1* の発現は ALL では正常骨髄細胞に比較して有意に低値であり, 中でも T-ALL は B-ALL より低値であった。メチル化を認めた頻度 (11 例) は T-ALL で有意に高かったが, メチル化陽性例と陰性例の間で *RIZ1* 発現量に有意な差を認めなかった。T-ALL においては *RIZ1* プロモーターのメチル化が発現低下に関係すると考えられた。以上から ALL における *RIZ1* の発現の低下と T-ALL におけるメチル化による *RIZ1* 不活化の病態への関与が示唆された。MOLT-4 を 5-aza で処理した結果, 細胞増殖の抑制と *RIZ1* メチル化の解除および発現の回復を認めた。

53

氏名	サクラ イ ヤス オ 櫻 井 康 雄
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 515 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>The development and application of the device for intraoperative examination monitor for awake surgery</b> (術中言語機能検査システム IEMAS の開発と臨床応用)
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 81 巻 第 1 号 32-40 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡野 光夫 (副査) 教授 岡田 芳和, 石郷岡 純

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

悪性脳腫瘍の予後は摘出度と相関するが, 拡大摘出は術後麻痺の危険がある。言語野近傍の腫瘍の場合, 言語機能の温存と過不足のない摘出を両立すべく覚醒下で摘出を行う。具体的には摘出前に動物の絵や短文が書かれた言語タスクを見せながら電気刺激を行い, 言語野を同定し (機能マッピング), 摘出中は失語症の出現の有無を確認する (機能モニタリング)。言語機能を確認しつつ摘出するには, 覚醒下手術は最も信頼度の高い方法である。一方で患者の覚醒状態やタスクの提示方法によっては偽陽性 (失語症状でないのに失語と判断) の可能性があり, 言語野と陽性運動野, 陰性運動野の区別は困難である。その原因として, 従来の手術環境では覚醒下手術で扱われる各種情報 (顕微鏡視野内での刺激位置, 手術ナビゲーション上での刺激位置, 患者覚醒度, 提示タスク, 患者表情) およびそれらの同時確認が不十分であると考えられた。そこで, 我々は術中言語機能検査装置 Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery (IEMAS) を開発した。IEMAS は, 患者の顔の前に検査タスクを表示するディスプレイを備え, また手術顕微鏡の術野映像, 提示タスク, 麻酔深度モニター画面, 患者の顔の様子, 手術ナビゲーション画面を 1 画面に統合し, 手術スタッフが全情報を確認できる構成とし, 同時にビデオ録

画が可能である。本論文では IEMAS の臨床上の有用性を検討した。

#### 〔対象および方法〕

2005 年 1 月から 2008 年 12 月に東京女子医科大学インテリジェント手術室で行われた言語野近傍のグリオーマ摘出術 96 例（年齢 19～65 歳，中央値 40 歳）で IEMAS を機能マッピングおよびモニタリングに用い，術後合併症の件数を評価した。

#### 〔結果〕

96 例中，痙攣発作により覚醒下手術を断念した 2 例および患者の覚醒が不良であった 3 例の計 5 例を除いた 91 例では IEMAS を用いた検査を摘出終了まで完遂し，術後合併症は生じなかった。内 43 例で機能マッピング上，Broca 野（運動性言語野），15 例で Wernicke 野（感覚性言語野），2 例で両者を同定した。13 例では腫瘍内に機能的な言語野が残存していた。一方，26 例では言語症状を同定できたが，13 例が陽性運動野，13 例が陰性運動野であり，言語野と鑑別できた。機能モニタリングでは摘出中に 30 例において言語症状の出現を確認し，内 21 例で摘出を中止した。合併症を発生させない最大限の摘出のための摘出範囲の決定に有用であった。術後 IEMAS の記録によって，眼球運動（frontal eye field の刺激による共同偏視により画面が視野から外れた）による偽陽性が確認できた症例や痙攣発作の原因が運動野への電気刺激であることが確認できた症例を経験した。

#### 〔考察〕

手術ナビゲーションや術中 MRI の導入により高精度での腫瘍摘出が可能になったが，それらは解剖学的形状情報のみで機能情報は示されていない。fMRI を用いた機能画像は研究途上であり，また術中のブレインシフトへの対応は未だ困難である。

上記のように摘出の最適化を試みるための様々な手法が考案・研究されている一方，本研究で開発した IEMAS は覚醒下手術において術中に簡便に使用が可能であり，失語症状・陽性運動反応・陰性運動反応を識別するのに有効であった。また患者の覚醒不良による偽陽性の除去や，手術チームにより患者の症状の見落とし防止にも有効であった。特に執刀脳外科医にとって，術中に腫瘍内に機能野の有無を同定することは，腫瘍摘出の最適化に有効であった。

## 論文審査の要旨

悪性脳腫瘍が解剖学的機能野にある場合に，覚醒下手術中に実施される言語機能検査を実施するための装置を開発し，96 例で臨床評価を実施した。患者の様子，麻酔深度，術野，手術ナビゲーション情報を統合し，覚醒不良等による偽陽性の言語停止の排除，言語野と運動野，陰性運動野の正確な識別が可能となった。機能情報と解剖学的情報の統合により術者の摘出中止/続行に関する的確な意思決定を支援し，平均腫瘍摘出率 88% の治療成績を得た。

悪性脳腫瘍に関する摘出度と予後の相関を議論し，機能温存と腫瘍最大摘出を両立するための術中機能検査の重要性について考察した。本研究で開発された装置によって達成された機能野の同定・識別精度向上および術中判断の精度向上は，患者 QOL 向上に貢献すると考えられる。また，本装置を利用した情報の術後の詳細解析は，手技向上など将来的にも臨床医療への寄与が期待できる。

以上により，博士論文に相応しいものと判定した。