HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	画像診断の不確実性を補完する末梢血 cell-free DNA による脈管奇形の遺伝子診断に関する研究
Author(s)	三田村, 真太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17033号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17033
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100086
Type	doctoral thesis
File Information	MITAMURA_Shintaro_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 15）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　三田村　真太郎

主査　教授　　畠山　鎮次
審査担当者　副査　准教授　橋本　大吾
副査　教授　　竹内　純

学 位 論 文 題 名

画像診断の不確実性を補完する末梢血 cell-freeDNA による
脈管奇形の遺伝子診断に関する研究
(A study on genetic diagnosis of vascular malformations using peripheral blood cell-free DNA as an adjunct to imaging-based diagnosis)

本研究は、脈管奇形診療における画像診断の不確実性を整理するとともに、診断を補完する手段として末梢血 cell-free DNA（cfDNA）を用いた ultra-deep targeted next-generation sequencing（NGS）の実現可能性を検討したものである。第 1 章では、斗南病院形成外科において脈管奇形の術前診断のもと切除された 759 病変を後方視的に検討し、最終的に非血管性腫瘍と診断された 14 例を抽出した。その結果、神経鞘腫などの比較的頻度の高い良性腫瘍のみならず、悪性・中間悪性腫瘍も含まれており、画像診断と病理診断の不一致が診断遅延や不適切な治療介入につながることを示した。第 2 章では、動静脈奇形（AVM）11 例、PIK3CA 関連過形成スペクトラム（PROS）9 例、静脈奇形（VM）20 例の計 40 例を対象に、5 遺伝子（BRAF、KRAS、MAP2K1、PIK3CA、TEK）の頻出バリアント領域を対象とする 24 アンプリコンから成るカスタムパネルを用いて末梢血 cfDNA の解析を行い、ultra-deep NGS により 23 例で計 44 バリアントを検出した。

審査にあたり、まず副査の竹内純教授から、cfDNA 解析の検出限界を踏まえると、脈管奇形からの直接検出にこだわらず、分子標的薬への治療反応をもって診断的に扱う考え方の可否について質問があった。申請者は、RAS/MAPK 経路あるいは PI3K/AKT/mTOR 経路のいずれに属するかという経路レベルでの病態整合性が得られる場合には治療反応が病態を支持するといういわゆる診断的治療として機能する可能性はあると回答した。続いて、病変を穿刺して病変内血液から cfDNA を解析する方法は、組織生検より低侵襲で有用ではないかとの質問があった。申請者は、本研究でも 2 例で病変内血液を採取して解析したが、

いずれもバリアントは検出されなかったことを回答した。さらに、脈管奇形の発生メカニズムについて質問があり、申請者は、脈管奇形の多くは受精後に生じる体細胞モザイク変異に関連し、主としてRAS/MAPK経路またはPI3K/AKT/mTOR経路の異常として理解されていることを回答した。

次に、副査の橋本大吾准教授から、今回のパネルではがんと共通する原因遺伝子が扱われているが、本コホートに未診断の担癌患者が含まれていた可能性について質問があった。申請者は、PET-CTなどを用いた事前スクリーニングは行っておらず、その可能性を完全に否定することはできないとしつつも、未診断癌の混入があった可能性は低いと考えていると回答した。次に、腫瘍ではcfDNAがより検出されやすいのであれば、脈管奇形と紛らわしい腫瘍をあらかじめターゲットに含めたパネルを構築する方が有用ではないかとの質問があった。申請者は、将来的には、脈管奇形関連遺伝子に加え、神経鞘腫や血管平滑筋腫など鑑別上重要な病変の原因遺伝子も含めた包括的パネルが理想的な方向性の一つであると回答した。加えて、本研究に要した費用について質問があり、費用内容を詳細に回答した。

最後に、主査の畠山鎮次教授から、神経鞘腫は病理学的には比較的診断しやすい病変と思われるが、生検を行っても見誤ることがあるのかとの質問があった。申請者は、本研究では神経鞘腫6例中3例で生検が施行されていたにもかかわらず、最終的に神経鞘腫と診断されたことを示したうえで、神経鞘腫は血流豊富な場合があると回答した。続いて、コントロールの設定について質問があり、今後は、年齢・性別、担癌状態などの背景因子を考慮した大規模コホートによる基準設定が必要であると回答した。また、本研究の後続研究として、AVM患者を対象に組織と末梢血のペアサンプルを用いたddPCR研究を開始予定であることを説明した。

この論文は、脈管奇形診療において画像診断と分子診断の相補的運用という新たな診断戦略の可能性を提示した点で高く評価される。今後は、より大規模なコホートにおける検証、末梢血と組織検体のペア解析、ddPCRなど他の手法との統合により、脈管奇形に対する低侵襲かつ高精度な分子診断基盤の発展につながることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。