



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the role of MicroRNA-296-3p in the malignant transformation and liquid biopsy for the metastasis in head and neck cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	蠣崎, 文彦
Description	配架番号 : 2199
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12095号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61765
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohiko_Kakizaki_review.pdf, 審査の要旨



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 嶋崎 文彦

	主査	教授	松野	吉宏
審査担当者	副査	教授	白土	博樹
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	准教授	濱田	淳一

学 位 論 文 題 名

Studies on the role of MicroRNA-296-3p in the malignant transformation and
liquid biopsy for the metastasis in head and neck cancer
(頭頸部がんにおける悪性転化に関する MicroRNA-296-3p の役割および
転移に関するリキッドバイオプシーの研究)

頭頸部がん治療は最近 20 年間に技術の進歩はみられるが、生存率の著しい向上には結びついていないのが現状である。頭頸部がん患者の予後改善のためには、特定の遺伝子の発現異常や変異などの分子異常をマーカーとする個別化治療が確立されることが期待されており、本研究はその基盤となる探索的研究を行ったものである。申請者はまず、microRNA (miRNA) に関して免疫組織化学的手法を用いた症例解析や in vitro 実験を行い、ヒトパピローマウイルス(human papilloma virus , HPV)が関与する鼻腔内反性乳頭腫 (IP) とそのがん化と考えられる扁平上皮癌 (SCC) の間で miRNA やがん抑制遺伝子 PTEN の発現が大きく変化すること、miR296-3p が PTEN の発現を制御する可能性があることを示し、これらの変化を患者診療の経過中に捕捉することにより治療選択に応用可能であることを考察した。次に、頭頸部がんを含めた多種の臓器がん患者の血性試料から Circulating tumor cells (CTC) や circulating tumor DNA (ctDNA) を採取・抽出し、次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子解析を行って、原発腫瘍を反映する既知の遺伝子異常の検出が可能であること、予後予測因子や治療反応の指標として liquid biopsy を臨床応用するためには ctDNA の解析が有利であることなどを示した。

審査にあたり、まず副査の白土教授から、免疫組織化学染色において SCC では p21 の発現が抑制されていた理由について質問があり、申請者は、ウェスタンブロットでは p21 の発現がやや低下するようにも見え、miR-296-3p が p21 の発現を低下させている可能性、および他の miRNA や他の遺伝子が関係する経路もまた p21 を制御している可能性があるかと回答した。また、CTC や ctDNA の遺伝子変異検出感度の再現性について質問があった。これに対し申請者は、今回は一度しか確認していないが、残存検体を用い再度検討する必要があると回答した。次に副査の田中教授からは、今回の検体における HPV の陽性率に関して、また IP と SCC を時系列で確認することができる検体や IP と SCC が同時に存在する検体について質問があり、申請者は、HPV の陽性率は約 30%であり、時系列で確認できる検体や IP と SCC が同時に存在する

検体があることを回答した。また、大腸がんの原発巣では heterogeneity の観点から複数の場所の DNA を採取したのか、また今回 liquid biopsy で最も確認された変異は TP53 であったがその germline mutation に関して確認しているのかということに関して質問があった。これに関して申請者は、原発巣は本研究では複数箇所から確認することをしていないため、可能であれば複数箇所から確認できた方がよかったこと、また解析は自動的であるため、germline mutation の観点では今回の研究では深く検討を行っていないと回答した。また、副査の濱田准教授からは、mRNA や DNA のメチル化に関して検討を行っているかとの質問があり、申請者は、今回の研究では検討していなかったのが今後検討すると回答した。最後に主査の松野教授から、原発腫瘍と ctDNA でそれぞれ検出される遺伝子異常の不一致は治療によって遺伝子変異が起きたためとの考察について質問を行った。申請者は、治療とは関係なくがんの自然史として遺伝子変異が加わった可能性も考えられると回答した。また、今回検討から頭頸部がん領域で liquid biopsy が有用であると言えるのかとの質問に対し、申請者は、今回は遺伝子変異が検出される検体数が少なかったが、症例を重ねることにより他臓器がん同様に有用性が示される可能性が高いと回答した。

この論文は、miR-296-3p の発現が内反性乳頭腫のがん化に伴って変化し、また PTEN の発現を調節している可能性を示し、頭頸部がんの予後予測マーカーとして利用できることが期待されること、さらに liquid biopsy により頭頸部がんにおいても体細胞変異が検出されることを示した最初の研究であり、将来的には臨床応用が期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。