



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	血漿エクソソーム由来microRNAを用いたグリオブラストーマ診断バイオマーカーの探索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山口, 響子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12610号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66157
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kyoko_Yamaguchi_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（歯学） 氏 名 山口響子

審査担当者	主査 教授	鄭 漢忠
	副査 教授	進藤正信
	副査 特任教授	柴田健一郎
	副査 教授	近藤 亨（遺伝子病制御研究所）

学位論文題名

血漿エクソソーム由来 microRNA を用いた
グリオブラストーマ診断マーカーの探索

審査は審査担当者全員出席のもと、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

グリオブラストーマ（GBM）は、標準治療（外科手術および化学放射療法）を施しても平均生存期間中間値（約 15 か月）が極めて短い難治性疾患である。簡便かつ検出感度の高い GBM 診断用バイオマーカーがあれば、早期腫瘍摘出が可能となり、予後の改善が期待できる。分泌小胞体エクソソームは、その産生細胞が発現している mRNA, microRNA (miR), タンパクなどを含み、様々な体液中に安定に存在することから、新たなバイオマーカー探索の標的としてその解析と利用が注目されている。本研究では GBM 患者と健常人の血漿中のエクソソームに含まれる miR を比較分析することで、診断マーカーとなりうる miR の同定を目的として解析を行った。凍結血漿から調整したエクソソーム内 miR について、RNA-seq を用いた網羅的な解析を行い、GBM 患者血漿エクソソームに多く含まれる 34 種の miR と健常人血漿エクソソームに多く含まれる 47 種の miR を同定した。GBM 患者血漿エクソソームに多く含まれていた miR の中で、エクソソームバイオマーカーとして報告のない miR-186 と miR-20a について、定量 PCR を用いて GBM 患者と健常人血漿エクソソーム内 miR 量を検討した。その結果、miR-20a は GBM 患者と健常人との間で有意な差は認められなかったが、GBM 患者 5 人中 4 人の血漿エクソソームに miR-186 が豊富に含まれていることが明らかになった。術後患者では miR-186 量が健常人レ

ベルまで減少していた。標準治療を行った再発例では術前血漿エクソソーム内 miR-186 の上昇を認めた。これらの結果は、血漿エクソソーム内 miR-186 が GBM の病状に即した新規バイオマーカーである可能性を示唆するものと考えられた。

審査担当者により研究内容および関連事項について、以下の質問がなされた。

- 1) GBM を早期発見することの治療的意義
- 2) エクソソームの生成過程、性状、生理的役割、分泌メカニズム
- 3) エクソソーム単離キットの仕組み
- 4) EPCAM は GBM 特異的に発現するか
- 5) miR186 の生理的役割
- 6) エクソソームは全ての体液中で検出されるか
- 7) 炎症に伴いエクソソームは増加するか
- 8) エクソソームと免疫

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明がなされたことから、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。申請者は、関連分野にも幅広い知識を有し発展的研究にも意欲的であり、今後の研究についての将来性も期待される。本研究業績は GBM のバイオマーカーの発見ならびに今後の応用に寄与すること大であり、博士（歯学）の学位に値するものと認められた。