HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	鼻副鼻腔内反性乳頭腫の悪性転化に関わる遺伝子変異の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	安川, 真一郎
Description	配架番号：2413
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13034号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70562
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shinichiro_Yasukawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　安川　真一郎

	主査	准教授	志賀 哲
審査担当者	副査	准教授	矢部 一郎
	副査	教授	寶金 清博
	副査	教授	生駒 一憲

学 位 論 文 題 名

鼻副鼻腔内反性乳頭腫の悪性転化に関わる遺伝子変異の検討

（Investigation of genetic mutation involved in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma）

本研究において申請者は、鼻副鼻腔内反性乳頭腫（IP）、異形性（dysplasia）、扁平上皮癌（SCC）における各組織間の変異遺伝子を比較することによって、IP の悪性化に関与する遺伝子の同定を行うことを目的とした。その結果、IP、dysplasia、SCC の順に変異遺伝子の数は増加していること、IP 群、IP with dysplasia 群、SCC with IP 群における IP 組織では、*KRAS*、*APC*、*NRAS*、*STK11* の 4 遺伝子の変異遺伝子数に差を認めるという研究結果を報告した。

審査にあたり、副査・矢部准教授より、一塩基多型は変異陽性率 10%以上の変異のみを変異陽性として採用したとあるが、10%という数字は適切かという質問があった。申請者は、今回の研究では切除した検体全てを用いたのでなく、腫瘍部・非腫瘍部を顕微鏡で確認し、腫瘍部のみを用いて DNA 抽出しているため、変異陽性率が低くとも変異陽性と捉えてよいと考えたと回答した。次に、標的とした遺伝子の中には、家族性の疾患に関連のある遺伝子も含まれているが、それに関してはどのように患者に説明しているのかと質問があった。申請者は、自主臨床研究審査委員会の申請の際、特に指摘はされず、また患者にも特に説明していないと回答した。この回答に対して矢部准教授より、今後、それら遺伝子の解析の際は扱いに注意する必要があると指摘があった。さらに、今回報告した遺伝子変異部位は癌と関係があると報告があるものなのかという質問があった。申請者は、過去の論文で変異があると報告されているものを採用していると回答した。

次に、副査・寶金教授より、家族性疾患に関連ある遺伝子の取り扱いに注意するよう指摘があった。また、鼻副鼻腔正常粘膜から IP、dysplsia を経て SCC に至るものは、多段階発癌と捉えてよいのかという質問があった。申請者は、IP、dysplsia、SCC の順に変異遺伝子

数は増加していることから、大腸癌と同様、多段階発癌の可能性があると回答した。しかし、de novo 発癌する SCC もあると思われ、多段階発癌した SCC か、de novo 発癌した SCC かを見分けることは今後の課題だと回答した。次に、IP 悪性化の可能性を判断することで治療方針にどの程度影響が出るのかとの質問があった。申請者は、IP の治療は手術が基本であるが、広範囲な腫瘍の場合は拡大手術となり、解剖学的に整容性・機能性の点で問題があること、その際に悪性化の可能性が低いと判断できれば、整容性・機能性を損なわない縮小手術で対応できると回答した。また、IP の悪性化の可能性が高いと判断されれば、術後のフォロー間隔を短くすることで再発・悪性転化した場合も早期発見が可能になると回答した。

そして、副査・生駒教授から、3 種類の乳頭腫の悪性転化の割合について質問があった。申請者は、IP、円柱上皮性乳頭腫は悪性転化が報告されているが、外販性乳頭腫は悪性転化の報告がないと回答した。次に、悪性転化している IP の場合、生検で SCC 組織は採取できるのかと質問があった。申請者は、通常はごく一部の組織が悪性転化しているのみであり、生検で SCC が採取できる可能性は低いと回答した。また本研究では、IP と dysplasia が混在している症例、IP と SCC が混在している症例において、同一症例の異なる組織間では遺伝子変異に大きな差がみられないことを報告した。そのため、悪性転化している IP であっても、生検で IP 組織を採取することは意義のあることであると回答した。

最後に主査・志賀教授より、変異遺伝子数の統計学的な処理に関して質問があり、申請者は適切な回答をした。また、IP に薬物療法は用いられるのか、指標となる遺伝子はあるのかとの質問があった。申請者は、現時点では IP に薬物治療は用いられないが、悪性転化の可能性が高い遺伝子変異を有する場合、将来的には術後に薬物治療が行われるかもしれないと回答した。

この論文は、今まで網羅的な遺伝子解析が行われていなかった IP に対して、悪性転化に関与する遺伝子変異を検索する試行錯誤の中での大事な過程の一つであり、今後、得られた知見を用いた悪性転化の予測などの臨床的有用性を導き出すことが期待される。

審査員一同は、これらの研究成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位の状況なども併せ、申請者は博士（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。