HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	唾液腺導管癌における遺伝子発現解析と発症機序に関する検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	鈴木, 崇祥
Description	配架番号：2388
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13009号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70822
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayoshi_Suzuki_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　鈴　木　崇　祥

	主査	教授	坂　本　直　哉
審査担当者	副査	教授	岩　永　敏　彦
	副査	教授	田　中　伸　哉
	副査	教授	清　水　伸　一

学位論文題名

唾液腺導管癌における遺伝子発現解析と発症機序に関する検討
（The study of gene expression of salivary duct carcinoma and its onset-mechanism）

申請者は、発生母地の違いに着目し、唾液腺導管癌症例における免疫染色プロファイルおよび遺伝子発現プロファイルの解析を行い、唾液腺導管癌の発生機序に関する考察を行った。まず、免疫染色・PCR アレイによる機能的網羅遺伝子発現解析により、乳癌と同様、唾液腺導管癌においても複数の entity（HER2-positive 群、Luminal-AR 群、Basal-like 群）に分類することが可能であった。また、発症様式の違いにより免疫染色、遺伝子発現プロファイル間で相違している傾向（de novo 型：Luminal-AR 群・Basal-like 群、多形腺腫由来型：HER2-positive 群）を認めた。さらに本研究で得られた結果を元に、唾液腺導管癌、特に多形腺腫由来型に関して、①自己分泌 VEGFA シグナル伝達ループの亢進による VEGFR-AKT-PI3K-VEGFA シグナル経路の活性化、②VEGFA を中心とした血管新生促進（VEGFA および MMPs による血管基底膜退行作用、VEGFA-Notch フィードバックループ亢進、SLIT2-ROBO4 経路の抑制）、③多形腺腫にて発現している PLAG1 が VEGFA 等を介し腫瘍発生および悪性転化のトリガーとなっている可能性、等の腫瘍発生メカニズムの可能性を報告した。

審査にあたり、まず副査の清水教授より、de novo 型における発症機序や治療選択への応用化に関する質問があった。本研究においては、多形腺腫由来型にて HER2-positive 群が有意に多く認められ、また ERBB2(HER2)・VEGFA 遺伝子の高発現を認め、抗 HER2 抗体および抗 VEGF 抗体治療の有用性の可能性を示した。de novo 型に関しても、VEGFA 遺伝子の高発現が確認されており、自己分泌 VEGFA シグナル伝達ループの亢進による VEGFR-AKT-PI3K-VEGFA シグナル経路の活性化・VEGFA を中心とした血管新生促進がある程度関与していることが推測され、VEGF をターゲットにした治療の有効性が期待できると回答した。

副査の岩永教授からは、VEGF の免疫染色での検証の予定に関する質問があった。「今後の研究展開と課題」の項にて説明の通り、VEGF 免疫染色による評価を行い、VEGFA 遺伝子発現（免疫染色が遺伝子発現の代用マーカーとなりうるか？）、発症様式間のタンパク発現の比較や予後との関連につき評価および検討を進める予定である旨を回答した。また、

他の免疫染色マーカーとの関連についても検討を行う予定であることも併せて回答した。

副査の田中教授からは、良性多形腺腫と多形腺腫由来型唾液腺導管癌との比較検討に関して質問があった。上記の比較検討にて多形腺腫の悪性転化に関連する遺伝子を同定することができれば、悪性転化のリスク評価が可能となる。具体的には、悪性転化低リスク群に対しては手術の回避が可能となり、一方で悪性転化高リスク群に対しては治療の時期を逃すことなく、さらにより慎重な術後フォローアップを行うことが可能となり、実臨床上大きな恩恵をもたらすと考えられるため、今後の検討課題として着手したいと回答した。遺伝子変異・driver gene の探索に関する提言もあり、前向きに今後の検討課題として取り組みたいと回答した。

主査の坂本教授からは、遺伝子発現評価に関して PCR アレイキット（乳癌）を選択された経緯および理由につき質問があった。乳癌用キットの選択に関しては、①唾液腺導管癌に関して広範な機能的解析を行うことを目的としたこと、②乳癌が、唾液腺導管癌と病理組織学的な類似性、さらには HER2 発現等の分子生物学的な類似性を有すること、を考慮したことを回答した。また、今回は予算の都合上 PCR アレイキットを用いたが、網羅的解析を行うためには、DNA マイクロアレイおよび RNA シークエンスがより望ましい旨を回答したところ、希少疾病に関する研究資金の獲得に関して提言があった。唾液腺導管癌に関しては、当科としても豊富な症例・サンプルを有しており、遺伝子発現解析（DNA マイクロアレイおよび RNA シークエンス）・遺伝子変異解析（NGS）等については、予算の確保等含めて今後も科全体として取り組みたいと回答した。

この論文において得られた新知見は、他領域で既に汎用されている分子標的治療の唾液腺導管癌（特に多形腺腫由来型）への応用に直結する可能性を秘めており、唾液腺導管癌に対する外科的治療（放射線治療）以外の、新たな治療オプションの提示を可能にす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。