



Title	胆嚢癌におけるゲノムおよび遺伝子発現解析による分子分類 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	江畑, 信孝
Description	配架番号 : 2657
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14742号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/83852">https://hdl.handle.net/2115/83852</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Nobutaka_Ebata_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 江畑 信孝

主査 教授 福原 崇介  
審査担当者 副査 准教授 和田 はるか  
副査 准教授 山田 雅文

### 学位論文題名

胆嚢癌におけるゲノムおよび遺伝子発現解析による分子分類  
(Molecular Classification and Tumor Microenvironment Characterization of Gallbladder Cancer by Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis)

審査にあたり、まず副査の山田雅文准教授から学位論文内の一部誤字の指摘があり、申請者は修正をすると回答した。次に、切除度合いでの予後の差と cluster の関係について質問があり、申請者は全て切除しており、肉眼的には R0 のものでの検討であったこと、病理学的 R1 のものも含まれてはいるが基本的には切除できた症例での検討であると回答した。また、他の癌腫と比べて胆嚢癌においての本研究で得られた特徴的な所見があったかについて質問があり、進行胆嚢癌は膵癌と類似して間質が増えてくるという特徴はあったが、胆嚢癌特異的なものは本研究では得られなかったと回答した。また cluster A から cluster B に移行していくような段階の症例があったかについて質問があり、申請者は移行する症例は検出していないが、pT が低くても間質割合が高く予後不良な症例が cluster B に含まれていたことに意義があると回答した。また、間質が多ければ炎症など遺伝子発現が多くみとめられるが腫瘍細胞そのものの評価についてはどうかという質問があり、申請者は腫瘍細胞そのものの評価は行っていないが、「間質が多い腫瘍組織」としての性質をとらえた分類になっていると回答した。

次に副査の和田はるか准教授から、本研究の患者の術後治療についての差について、新規薬剤など具体的には免疫チェックポイント阻害剤の使用があったのかについて質問があり、申請者は現在も胆嚢癌および胆道癌について免疫チェックポイント阻害剤の使用は臨床研究段階であり、期間中に使用した方はいないこと、また現在標準とされる化学療法を受けた方は含まれていると回答した。また正常胆嚢組織を含めた検討で、正常部位が同じ cluster に分類されなかったのはどう考えるかについて質問があり、申請者は術中・術前の微小な炎症によるものが影響を及ぼしたものと考えられると回答した。また、免疫チェックポイント阻害剤が承認になった場合、cluster B で予後が改善して大きく変化する可能性についてどう考えるかについて質問があり、申請者は cluster B では遺伝子発現の観点からは奏功する可能性はあるが、膵癌の例を用いて間質が多いことが影響し効果は薄い可能性が高いのではないかと推測すると回答した。また、EMT が多い腫瘍に対する腫瘍への特異的な治療があるのかについて質問があり、EMT 特異的というものよりも間質が多い腫瘍に対して間質を”reshaping”する薬剤と併用するという試みがあるので、その治

療法が確立されれば応用可能な可能性がある」と回答した。また、編集細胞の PCR バンドのブレが大きいので、タンパク変性がおこった影響の可能性もあるのではと指摘され、申請者は編集がおこったか否かの確認目的であり、CRISPR 編集がおこっているときには図に示したバンドのブレおよび二重三重にバンドが出現するのが知られている現象であると回答し、実際の編集についてはアンプリコンシークエンスを行って確認していると回答した。さらに、本症例で治療標的とした miRNA について、どのように抑制できるのか、化合物などがあるのかについて質問があり、申請者は現在どのように抑制するかが定まっていないため、それが今後の miRNA を治療標的とする場合の課題であると回答した。

最後に主査の福原崇介教授から、細胞株の実験において、miRNA を KO した場合、その後 miRNA をレスキューして表現型が回復することを示せばよいと思うが、行わなかった理由などがあるのかについて質問があり、申請者はそこまでの計画はしていなかったこと、レスキューの手段が不明であったことから行わなかったと回答した。次に、cluster によって分化度が変わっていたのかについて質問があり、その観点での評価はしていないが、実際には cluster A で脂肪酸胆汁酸代謝が cluster B よりも高いということは胆嚢機能が cluster A でより残っていることと推察されるので、cluster A のほうに分化度が高い腫瘍が多いものと推察されると回答した。また、miRNA 自体のパスウェイ解析を行ったのかについて質問があり、申請者は miRNA 関連のパスウェイ解析から除外していた中に見出した因子であると回答した。さらに、正常胆嚢と胆嚢癌とでの解析は行ったのかについて質問があり、申請者は正常胆嚢と胆嚢癌での解析も行ったが、正常胆嚢がどちらの cluster にも分類されてしまい、正常胆嚢との比較を見送ったと回答した。最後に、RNAseq で得られた結果の実証法について質問があり、申請者は免疫染色を行ったことがそれに該当すると考えていると回答した。

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。