



Title	頭頸部扁平上皮癌におけるDNA障害型抗がん薬の効果予測マーカーとしてのSLFN11の有用性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	浜田, 誠二郎
Description	配架番号 : 2709
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14971号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85848
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HAMADA_Seijiro_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 浜田 誠二郎

	主査	教授	谷口 浩二
審査担当者	副査	准教授	七戸 俊明
	副査	教授	武富 紹信

学 位 論 文 題 名

頭頸部扁平上皮癌における DNA 障害型抗がん薬の効果予測マーカーとしての
SLFN11 の有用性に関する研究

(Studies on SLFN11 as the prognostic marker of head and neck squamous cell carcinoma patients
treated with platinum-based chemoradiotherapy)

本学位論文は、SLFN11 発現が頭頸部癌患者において、DNA 障害型抗がん薬を用いた化学放射線療法の治療効果予測の有用なバイオマーカーとなることを証明した論文である。さらに、免疫組織化学染色法を用いた SLFN11 発現解析の有用性、また、HPV 関連癌の発癌メカニズムにおいて SLFN11 発現が関連する可能性があることを報告した。

審査にあたり、まず主査の谷口教授から、投稿中の論文の進捗状況に関して質問があった。申請者は、Cancer Science への投稿は Major revision の末に Rejection となり、現在 British Journal of Cancer に投稿中であると回答した。Rejection の理由は、鼻副鼻腔と p16 陽性中咽頭、p16 陰性頭頸部癌をまとめて解析している点、化学療法に関して静注と動注の 2 通りの方法で投与した症例をまとめて解析している点が適切ではないと判断された旨を回答した。

次に副査の七戸准教授から、臨床組織、細胞実験と幅広く研究を行なっているのは良い点であるとの発言があった。続いて、SLFN11 の免疫染色に関して中央値をカットオフ値とした理由、他に申請者が把握しているカットオフ値の決め方に関して質問があった。申請者は、他の染色の評価として染色細胞の割合と染色強度を掛け合わせて評価するヒストスコアがあると回答した。本研究では、SLFN11 の染色の強度に関しては手技の問題からか同一検体でもやや強弱があったため、染色の割合で評価する方法を採用したこと、さらに、カットオフ値に関しては中央値を用いることが最も主観の入らない解析になると判断したと回答した。次に、全く染色されない、もしくは全て陽性になる症例があったのか、さらにそのような症例で特徴的な臨床経過があったのか質問があった。申請者は補足資料を提示し、本症例における SLFN11 陽性細胞割合は、5~10%に山があるが、0~95%まで幅広く分布していること、しかし 50%以上の症例はそれほど多くなかったこと、また SLFN11 陽性

症例（15%以上）では再発の割合が少ないが、例えば 30%の症例と 80%の症例で臨床経過に特徴的な差はなかったと回答した。最後に、学位論文の要旨に関して細胞株の結果を追記すること、本編の図中の略語に関して注釈で正式名称を記載するように指示があった。

次に、副査の武富教授から、SLFN11 と他の SLFN の構造の違いに関して質問があった。申請者は、SLFN family はタンパク質の構造の違いから 3 つのグループに分かれており、SLFN5, 13, 14 は SLFN11 と似た構造をしていると回答した。次に、SLFN5, 13, 14 は SLFN11 と相同性が高いようだが、それらの SLFN は DNA 障害型抗がん薬の効果と相関するのか、その研究を申請者自身が行ったか質問があった。申請者は、渉猟した範囲で SLFN11 以外の family で DNA 障害型抗がん薬との相関を認めた報告は無いこと、および本研究で解析はしていない旨回答した。また、SLFN11 で報告されているウイルス複製の抑制作用に関しては、SLFN5, 13, 14 でも報告があると回答した。武富教授より、他の相同性の高い SLFN に関して、DNA 障害型抗がん薬と相関があるか、SLFN11 のノックアウトが他の SLFN に影響を与えていないかを検討することが望ましいとの助言があった。また、症例の母集団がヘテロになっていることが本研究において慎重な議論を要する点であると指摘があった。

最後に主査の谷口教授から、本研究で得られた知見は頭頸部癌に限定されるのか、もしくは他の癌種にも一般化できるのか質問があった。申請者は、今回は頭頸部癌に特化した研究ではあるが、卵巣癌や乳癌、肺癌など多癌種における報告があり、本研究で得られた知見に関しては他癌種にも広く応用できるものであると回答した。谷口教授より、TCGA データなどの公共データベースによる解析も行うことが推奨された。続いて、HSC-2 の SLFN11 ノックアウトのみ細胞動態が異なっているが、セクションでのクローニングは何個程度行ったのか、さらに他のセクションの細胞でも解析したのか質問があった。申請者はそれぞれの細胞で少なくとも 10 個以上のセクションを行いクローニングしたが、解析に関しては 1 個のみ選んで施行したこと、研究室でも同様の指摘があったが、今回の発表までに実験が間に合わなかったと回答した。次に、薬剤感受性試験では試薬を使用した但細胞増殖試験に関しては試薬を使わずにカウントした理由に関して質問があり、申請者は試薬を使用しなかった意図的な理由はなかったと回答した。続いて、SLFN11 発現を上昇させるシグナルに関してこれまでわかっていること、腫瘍細胞の SLFN11 発現を亢進させて抗がん剤を使うことができれば非常に効果的だと思われるが臨床的に実現可能であるか質問があった。申請者は、SLFN11 発現を上昇させる因子として、DNA メチル化阻害やインターフェロン Γ が報告されていること、また、指摘の治療は理論的にはできる可能性があるが、現時点では具体的な創薬の戦略は立てられていないと回答した。上記の議論を踏まえ、武富教授より、食道癌ではアデノウイルスを局所注射する治療方法があるため、そのようなメカニズムの利用が治療戦略になり得ると提案があった。申請者は、頭頸部癌領域におけるウイルスの局所治療に関して申請者自身は把握していないため、調べて確認したいと回答した。

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所得単位なども併せ、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。