HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	婦人科悪性腫瘍における既知のバイオマーカーの新たな臨床的意義に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山崎, 博之
Description	配架番号：2788
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15470号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90018
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAZAKI_Hiroyuki_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　山崎　博之

主査　　教授　篠原　信雄
審査担当者　副査　　教授　木下　一郎
副査　　教授　園下　将大

学 位 論 文 題 名

婦人科悪性腫瘍における既知のバイオマーカーの新たな臨床的意義に関する研究
(A study of clinical significance of known biomarkers in the diagnosis and treatment of gynecological malignancies)

申請者は、周産期に診断される子宮頸癌症例の予後を改善するためには、妊娠前に介入することが重要であることを示し、それに対する検討として、通常の検尿カップによる自己採取検体を用いた尿中 hrHPV-DNA 検査が、現行の医師採取による子宮頸部擦過検体を用いた結果と高い確率で一致することを示した。また、子宮体癌における検討では、手術により確定された再発低リスク症例の予後が極めて良好であり、分子サブタイピングを省略する合理的な候補であることを示した。POLE-EDM 症例においても、重複する他の分子マーカーや臨床病理学的所見の影響を受けずに、極めて良好な予後であることを示した。一方で、L1CAM 高発現が強い予後不良因子であることも示した。

審査にあたり、まず副査の木下教授から、HPV ベースのスクリーニングは一過性感染症例も陽性と判断する点で、費用対効果等についてどのように考えているか質問があった。子宮頸がん検診のすべてを HPV 検査で行う場合には過剰精査・治療の点でデメリットであるが、検診を受診していない女性を対象とすることで、まずは受診率を向上させることに主眼をおいていると返答した。さらに、検査陰性例の子宮頸癌進展リスクが十分低いため、受診間隔を延長することが可能であることも HPV 検査のメリットであると説明した。また、一過性感染の頻度についての質問に対して、真の一般集団における感染率についての報告は少なく、集団の社会背景などによって大きく異なることが予想されていると返答した。費用についての質問に対して、保険診療で行った場合には 2000 円程度であるが、検査のみであればもう少し安価であると返答した。POLE-EDM 症例の予後が極めて良好である理由についての質問には、治療戦略の大きく異なる本論文のコホートと既報の欧米のコホートで同様に予後が良いことの説明ができる理論は確立されておらず、今後の課題であると返答した。

L1CAM と p53 を分類する順序について質問があり、p53 を先に分類した場合には予後に差が認められず、また L1CAM 高発現が強度の強い治療を要するという臨床的意義から先に分類したと返答した。今後、L1CAM・p53 の低・高発現の 4 群でも検討すべきであるとの指摘があった。ついで副査の園下教授から、Cobas4800 システムが具体的にどのように HPV を検出しているかの質問があり、PCR 法をベースとして各ジェノタイプの HPV-DNA が増幅されるかを陰性/陽性で出力していると返答した。後に、real-time PCR 法でどのように結果を判定したかの質問であったことが申請者に伝えられ、結果判定の閾値設定は子宮頸部検体のものから変更していないと訂正した。Kappa 係数とは何かという質問に対しては、2x2 表における一致度をみるために用いた統計量であり、期待値と実測値から算出されると返答した。L1CAM に対する免疫組織化学染色で H-score 35 を閾値とした理由が質問され、先行研究において再発に対する感度・特異度から設定されたと返答した。その設定理由も本論文内に記載するべきと指摘があった。また、MMR タンパクの発現消失パターンについて、MMR-D とする定義についても検討の余地があるとの指摘があった。最後に主査の篠原教授から、HPV ワクチン接種が普及している地域における子宮頸がん検診の意義について質問があった。2 価と 4 価ワクチンが主に普及しており、近年 9 価ワクチンが接種されるようになったが、いずれでもすべての子宮頸癌発症を予防できるわけではないため、検診は変わらず重要であると返答した。本邦で自己採取キットが普及しない理由についての質問には、スワブを腟内に自身で挿入することに抵抗がある被検者が多かったという報告もあり、国民性に依存する面も大きいと返答した。尿自体に加わる修飾の影響についての質問があり、本論文では検診を受ける一般女性を対象としたため、尿路感染や蛋白尿などの基礎疾患があるような集団では検討していないと返答した。尿検体を用いた HPV-DNA 検査の新規性について質問があり、世界中で進められている競争の激しい分野であるが、専用キットでなく通常の検尿カップで検討しているグループは多くないと返答した。子宮体癌の分子サブタイピングによる予後層別化について外部検証を行ったかという質問に対して、外部検証を検討しているが ProMisE の因子に加えて L1CAM を追加することのハードルが高く進んでいないと返答した。今後、ブートストラップ法を含めた内部検証は必要であるとの指摘があった。このように、申請者はこれらの質問に対して自らの研究結果や先行研究の成果に基づいて適切に回答を行った。

この論文に含まれる内容は、Cancer Science 誌、Diagnostics (Basel) 誌、Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 誌で高く評価され、今後の子宮頸がん検診の受診率の向上、子宮体癌治療の新規バイオマーカーなどの発展につなが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。