



Title	胆道癌診断のための新規腫瘍マーカーに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	高橋, 瑞奈
Description	配架番号 : 2884
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16438号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95574
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Mizuna_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 高橋 瑞奈

主査 教授 武富 紹信
審査担当者 副査 教授 小野 尚子
副査 准教授 山崎 美和子

学 位 論 文 題 名

胆道癌診断のための新規腫瘍マーカーに関する研究
(Research on novel tumor marker for diagnosis of biliary cancer)

本研究では、胆道癌患者血清を用いた SEREX 法により、ZSCAN18、WNT7B、CFAP53、GAPDH、NACA、BRAP を同定し、WNT7B を抗体型胆道癌腫瘍マーカーの候補抗原とした。AlphaLISA 法による健常者と胆道癌患者血清の抗体価比較で、Full-length WNT7B では有意差を認めなかったが、より低分子量として解析した結果、WNT7B₁₈₄₋₂₆₀ で有意差を認め、さらに細分化した WNT7B₂₃₄₋₂₅₃ および WNT7B₂₄₄₋₂₆₀ にエピトープが存在することが判明した。また、WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs は胆道癌特異的に高値であること、その感度は胆道癌における一般的な CA19-9 の感度と劣らないことが判明した。これにより、WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs は新規胆道癌腫瘍マーカーとなりうると報告した。

審査にあたり、まず副査の小野尚子教授より CA19-9 は閉塞性黄疸等でも上昇するが、WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs においてはどうかとの質問があり、申請者は本研究においても閉塞性黄疸に対しステント留置となった症例が含まれていたため、WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs 値に影響を及ぼした可能性は否定できないが、他大学の検体も含まれており、ステント留置の有無や採血とステント留置の時間的前後関係など不明なものもあるため検討できていないと回答した。また、腫瘍径と WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs の関連について質問があり、申請者は腫瘍径と WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs の関連は評価できていないと回答した。さらに、本研究で cDNA library はヒト精巣 cDNA library を用いているが、性別の影響は受けないかとの質問があり、申請者は精巣 cDNA library は癌精巣抗原の同定を目的としている場合などにも用いられ、性別による影響は受けないと考えていると回答した。

次に副査の山崎美和子准教授より AlphaLISA による解析で有意差が出ているものの、Figure では大差がないように見えるが、AlphaLISA による解析自体が一般的にこのような結果となるのかとの質問があり、申請者は今回の解析では有意差を認めたものについても一見差がないように見えるが、一般的にそのような曖昧な結果となるわけではないと回答した。次に、研究当時と現在ではタンパクの網羅的探索方法も進化しているが、SEREX 法以外の手法を用いた胆道癌の腫瘍マーカーを研究した報告があるかとの質問があり、申請者が知る限りではそのような報告はなく、胆道癌は有病率が高い疾患ではないので大規模な研究を行いにくい背景もあると回答した。続いて、WNT7B の胆道癌組織または細胞株における局在について質問があり、申請者は胆道癌細胞株において発現していることは確認

したが局在評価はしなかったため不明であると回答した。

最後に主査の武富紹信教授より、今回の研究で **cDNA library** としてヒト精巢 **cDNA library** を用いた理由について質問あり、申請者は胆道癌組織や胆道癌細胞株より **cDNA library** を作成したかったが、**SEREX** 法の手技習得に多くの時間を要したため、胆道癌由来の **cDNA library** を作成することができず、癌精巢抗原同定を含め広く用いられるヒト精巢 **cDNA library** を用いることにしたと回答した。ついで、もし胆道癌由来の **cDNA library** を使用できたらどのような結果であったと予想するかとの質問があり、申請者は、さらに多くの胆道癌特異的腫瘍抗原を迅速に同定できた可能性があるかと回答した。続いて、今回の研究で分子量を段階的に小さくしていつているが、それにより三次構造が本来の構造と変化するため **Full-length WNT7B** での有意差評価がより重要ではないかとの質問があり、申請者は、指摘の通り **Full-length WNT7B** での有意差評価を正しく行いたかったが、疎水性が大きく、どうしても溶解することができず、**Full-length** での真の抗体価の評価ができなかったと回答した。最後に、もし今後、抗体型腫瘍マーカーの探索をもう一度行う機会があった場合、**SEREX** 法を選択するかとの質問があり、申請者はプロテインアレイ法による探索も視野に入れて行いたいと回答した。

この論文は、**WNT7B₂₃₄₋₂₅₃-Abs** が新規胆道癌腫瘍マーカーとして有用性を示し、今後の発展的研究の成果も期待された。

審査委員一同は、この成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、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。