

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	韓 佳延
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
白血球由来テロメア G-Tail 長を指標とした新規食道がんバイオマーカーの開発			
論文審査担当者			
主 査	教授 黒田 照夫	印	
審査委員	教授 古武 弥一郎		
審査委員	准教授 河合 秀彦		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>食道がん（ESC, esophageal cancer）は 5 年生存率が低いがんの一つである。生存率が低い主な理由には、初期の臨床症状がないため、進行した段階で診断されることが多いことや進行期のがん患者は手術を受けられないことが挙げられる。また、手術や化学放射線療法などの治療法の改善がなされてきたにもかかわらず、食道切除術後の 5 年生存率は依然として予後不良である。ESC の診断には内視鏡検査や生検組織診断などがあるが、いずれの診断方法も侵襲性が高く、早期診断に適さないという欠点が存在する。したがって、ESC の早期段階で診断・予後予測できる低侵襲なバイオマーカーの開発が求められる。そこで本研究では、末梢血白血球のテロメア長および G テール長を指標としたリキッドバイオプシーの開発を試みている。</p> <p>テロメアは真核生物の染色体末端に存在する 5' - TTAGGG -3' のタンデム反復配列とそこに結合する核タンパク質から構成される。テロメアの最末端には G テールと呼ばれる一本鎖のテロメア DNA 構造が存在し、T ループと呼ばれるループ構造の形成に寄与し、DNA 損傷応答から DNA 末端を保護している。G テールは一定の長さを維持することでゲノムの安定性において重要な役割を担う。テロメアおよび G テールは細胞分裂や酸化ストレス等によって短縮する。そして、白血球のテロメア長は体内の他の細胞のテロメア長を反映することが報告されている。さらに、乳がん早期の患者でテロメア G テール長が健常者と比較して短いことが報告されている。そのため、G テール長はがん診断のための血液バイオマーカーとして期待されている。</p> <p>本論文では、食道がんにおける末梢血白血球由来テロメア G テール長を指標とした新規食道がんバイオマーカーを開発することを目的とし、ハイスループットにテロメア G テール長を測定する方法である G-tail telomere hybridization protection assay (HPA)を用いて、白血球由来テロメア G テール長を測定することで、G テール長の変化が ESC 患者の体内状態や予後とどう相関しているか検証した。</p> <p>まず初めに、ESC 患者 147 名、健常者 170 名の血液検体を用いて、テロメアおよび G テール長を測定、比較した。その結果、ESC 患者において G テール長が有意に短縮していることが観察された。その一方で、テロメア長は健常者 - ESC 患者間で変化が見られなかった。この結果より、G テール長は、腫瘍によるストレスの影響を受け短縮しており、白血球の G テール長はがんの進行度や腫瘍のステータスを反映する可能性が示された。</p> <p>次に、加齢がテロメアおよび G テール長に与える影響を調べた。その結果、ESC 患者と健常者のテロメアおよび G テール長は年齢と逆相関しており、加齢と共に短縮していくことが観察された。また、ESC 患者のテロメア長は加齢に伴う短縮の度合いが健常者のものと一致していたが、その一方で、ESC 患者と健常者の G テール長の短縮の度合いが異なっていた。これらの結果は、ESC の発症率が 50～69 歳で有意に増加していることを考慮すると、G テールの短縮が ESC の発症によって引き起こされている可能性を示している。</p>			

最後に、テロメアおよび G テール長は ESC の再発を評価するリスク指標となりうるかどうかを調べた。手術を受ける前の患者をその後再発しなかった非再発群と、その後再発した再発群の 2 つのグループに分け、テロメアおよび G テール長を比較、評価した。その結果、テロメア長はどの群でも有意な変化が見られなかったが、その一方で、G テール長は非再発群と再発群間では有意に短縮しており、さらに、健常者群と再発群間でも有意に短縮していることが観察された。この結果より、G テール長は再発に先行して短縮しており、G テール長の短縮が ESC 患者の再発を予測する血液バイオマーカーとなることが示された。

以上の結果から、本論文は G テール長の短縮が ESC 患者の体内状態を反映し、ESC 腫瘍の再発を早期に評価するリスク指標として利用できることを見出した。本研究により見出された疾患のリスク評価をできる G テール長と、個別化血液バイオマーカーとして注目される血液分泌型 microRNA などの分子の評価を組み合わせることで、より高感度、かつ、低浸潤性な ESC の診療ができる可能性が考えられる。本研究の成果は今後 ESC 患者の新しい臨床診断法への実用化が期待される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が韓佳延に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。