

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	築家 伸幸
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p>Utility of plasma circulating tumor DNA and tumor DNA profiles in head and neck squamous cell carcinoma</p> <p>(頭頸部扁平上皮癌における血漿中の循環腫瘍 DNA と腫瘍 DNA 解析の有用性)</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	檜井 孝夫	印
審査委員	教授	大上 直秀	
審査委員	講師	浜井 洋一	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>頭頸部癌は世界で 7 番目に多い癌腫である。そのうち約 9 割を扁平上皮癌が占めている。頭頸部癌は初診時時点で進行癌である事が多く、一定確率で再発を経験する。現在、治療薬の進歩はあるものの予後に関しては依然として不良である。この問題を解決するためには腫瘍再発転移時の早期発見が必要であるが、既存の画像検査および内視鏡検査では頭頸部癌の治療後の変化 (浮腫や再建術後の解剖構造の変化) により検出に限界がある。近年、遺伝子検査が再発転移を調べるうえで注目を集めており、頭頸部癌においても The Cancer Genome Atlas (TCGA) から頭頸部扁平上皮癌における 279 の体細胞変異に関するデータが提供されている。この遺伝子研究の手法として特に有望なものとして Liquid biopsy がある。これは血液などの液性検体を用いて腫瘍に関わるがん遺伝子を検出する技術のことを指す。腫瘍の病勢を見るうえで、血中の循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA:ctDNA) を検出することは他癌腫において有用性が報告されている。また、組織生検と異なり採取の簡便性・低侵襲性・反復可能な面から臨床応用が期待されている。</p> <p>そこで申請者は当院にて組織学的に頭頸部扁平上皮癌と診断した患者を対象として治療後の血漿中の ctDNA と臨床経過の相関性があるかを検討した。</p> <p>対象群は 18 歳以上の重複癌を有さない頭頸部扁平上皮癌症例を対象とした。治療前に腫瘍組織・正常組織の生検と血液検体採取を行い、根治的治療後の画像検査のタイミングに合わせて血液検体を治療後 1 年経過するまで採取した。得られた検体は速やかに - 80℃ で凍結保存した。これら凍結保存した検体から同時期に cell free DNA を抽出し、頭頸部癌カスタムパネルを用いて次世代シーケンサーにて解析を行った。対象症例は 20 症例で、中咽頭癌が最も多く 16 例を占めていた。全例根治的な治療を施行し、手術症例は 9 例、根治的放射線治療は 11 例であった。治療後再発もしくは転移を来した症例は 7 例であった。治療前後の血漿から ctDNA が検出された症例は治療前が 10 例、治療後が 5 例であった。腫瘍組織に関しては正常組織をコントロールとして体細胞変異 (somatic mutation) を同定した。20 例中 19 例でがん遺伝子が同定された。変異が多く認められた遺伝子は KMT2D・PCL0・KMT2C・TP53・SDHA・PIK3CA・NOTCH1 であった。既報と類似していた。血漿中の ctDNA 検出に関しては治療前の検出は腫瘍サイズとの統計学的な関連は認められなかった。一方で治療後の血漿中の ctDNA 検出に関しては腫瘍の病期・再発・転移・HPVstatus で相関を認めた。臨床経過との関連に関しては再発もしくは</p>			

は転移を来した7症例中で治療後血漿で検出された症例は5例であった。治療後再発転移を来さなかった13例では治療後血漿から ctDNA は全例検出されなかった。以上から臨床経過と治療後血漿中 ctDNA 検出は相関していた。

また、治療後血漿中に ctDNA が検出された5症例のうち、臨床経過よりも先に ctDNA の検出が出来ていた症例を2例経験した。これらのことから治療後 ctDNA をモニターすることは再発転移のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。他癌腫でも同様の報告はあり、頭頸部領域でも同様であると考えられた。また、治療後補助治療の選択に有用である可能性もあると考えた。

本研究は症例数が少なく単施設での研究であるため、さらなる症例集積が必要である。しかし、実臨床レベルで頭頸部のアジア人を対象とした報告は乏しく、少数例ではあるものの血漿中の ctDNA の有用性を示す結果が得られ有用な検討であったと考えられた。実臨床で使用するためには前向きな検討が必要である。米国の病理学会や American society of clinical oncology (ASCO) ではいまだ検体採取方法や DNA 検出方法の国際的な標準プロトコールはないため十分なエビデンスは乏しい状況であり、今後検出感度の改善も含めさらなる技術進歩が待たれる。

以上の結果から、本論文は血漿中 ctDNA の頭頸部領域における再発転移のモニタリングのバイオマーカーとしての有用性を示す初期研究の礎となり得るものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。