

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

薄場 渉

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員名

題目 Circulating miRNA Panels for Specific and Early Detection in Bladder Cancer. (血清マイクロ RNA を用いた判別式は膀胱癌を特異的かつ早期診断可能である)

掲載誌 Cancer Science 2018;110:408-419

主査 柴垣 有吾

副査 砂川 優

副査 佐藤 工

[論文の要旨・価値] MicroRNA (miRNA)は癌細胞から循環血中に分泌される Exosome に含有され、安定に存在し、種々の作用により癌進行に寄与していることが知られている。近年では癌の非侵襲的診断に応用されている。本研究は膀胱癌の特異的かつ早期の診断を可能とする miRNA およびそのパネルの作成を目的に行われた。申請者らは国立がん研究センター等にて保存されている膀胱癌 392 症例、他癌 480 症例、非癌コントロール 100 例の計 972 例の血清を用い、これをランダムに同数かつ均質な 2 つのコホート (training set, validation set)に分け、前者で miRNA 候補の抽出、パネルの作成、後者でのその validation を行った。Microarray により、2565 の miRNA の発現レベルを調べ、386 の高発現 miRNA を見出し、主成分分析およびクラスター分析を行ったが、非癌との差異は見いだせても、他癌との差異が見いだせなかったため、さらに Fisher 判別分析を加えて調査した。結果、7 つの miRNA からなるパネルが AUC 0.97、感度 95%、特異度 87%と極めて良好な診断能を持つことを見出し、validation set においても同等以上 (AUC 0.98、感度 98%、特異度 91%) の膀胱癌特異的診断能を持つことを示した。さらに本パネルの診断能は病理学的 grade (low vs high)や進行度 (pT2 未満=筋層非浸潤 vs pT2 以上)によらないことを示し、膀胱癌の特異的かつ早期診断に寄与することを見出した。本研究は極めて再発が多く、またその診断法としての膀胱鏡や尿細胞診が侵襲度・感度/特異度の点で不十分である膀胱癌の特異的かつ早期診断としての miRNA のパネルを確立した価値の高いものである。

[審査概要] 審査は主査と副査 2 名に 1 名の陪席者を加えて開催した。PC を用いた約 20 分の発表は、図表も多く用い理解しやすいよう工夫された内容であった。発表後約 40 分に亘り、使用した研究コホートから得られたパネルの外的妥当性や別コホートでの研究の必要性、初発癌と再発での意義の違いと本研究で区別の有無、パネル検査の feasibility と今後の展開の可能性など、本研究ならびに関連領域に関する質疑応答が行われたが、申請者は丁寧に、また的確に回答することができた。また、本研究の限界や将来の展望や研究の継続 (同定された miRNA の機能解析、より非侵襲な尿を検体とする miRNA パネルの作成など) の意欲についても言及し、それらは実現可能性があり、妥当なものであった。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] 本研究および関連領域に関しての専門的知識は十分で研究への貢献度も高く、独立した研究者としての研究遂行能力を有すると判断された。審査には真摯な態度で、礼儀正しく、また将来への研究への展望をしっかりと述べており、学位取得者に相応しい人物と考えられた。英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での和訳を行い、十分な読解力があると判断した。以上より、申請者の薄場渉君は学位授与に値すると考えられた。