

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 563 号		学位申請者	平田 宗嗣
審査委員	主査	郡山 千早	学位	博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査	高嶋 博
	副査	久保田 龍二	副査	上野 真一
<p>主査および副査の5名は、令和2年1月28日、学位申請者 平田 宗嗣 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 免疫抑制と乳癌発生との関連はあるか。</p> <p>(回答) 免疫抑制剤を要する臓器移植患者の悪性腫瘍発生率は健常人と比較して高いという報告があり、関連はあると考えられる。</p> <p>質問2) 高身長が乳癌の発症リスクであるのは、何か理由があるか。</p> <p>(回答) 疫学的な研究により、高身長が乳癌のリスクであることが確立されている。高身長と乳癌のリスクとの関係は成長ホルモンや女性ホルモンが関係していることが強く示唆されているが、高身長による発癌のメカニズムは十分に分かっていない。</p> <p>質問3) 乳癌サブタイプにおける Basal like type の予後が悪い理由は何か。</p> <p>(回答) Basal like type は、乳癌のサブタイプにおいて ER 陰性、HER2 陰性の多様な集団と位置付けられており、その生物学的特性は様々と考えられている。ER 陽性乳癌に対してはホルモン治療、HER2 陽性乳癌に対しては抗 HER2 薬が存在するが、現状 Basal like type に対する薬剤の開発が遅れており、抗がん剤抵抗性もあるため、予後不良な集団とされている。</p> <p>質問4) 抗体価測定による検討を今回の研究で行ったか。</p> <p>(回答) 今回の研究においては、抗体価は測定していない。抗体の定量評価により今回と異なる結果が得られる可能性はあると考える。</p> <p>質問5) HTLV-1 キャリアの頻度が高い鹿児島で、乳癌の発生に特徴はあるか。他癌腫の発生に特徴はあるか。</p> <p>(回答) HTLV-1 が原因である ATL 以外は、鹿児島において乳癌や他の癌に特徴があるとの報告はない。</p> <p>質問6) 今回の検討で有意差はないが、機能的な解析に限界があるのではないか。HTLV-1 陽性群の中に、HTLV-1 と関連する症例があるのではないか。</p> <p>(回答) 今回の研究で検討した内容では、集団としての評価であるため、HTLV-1 陽性群の中でも、実際にウイルス感染に伴って癌化、もしくは癌悪性度が高くなった症例が含まれている可能性がある。今後の研究としては、個々の症例の遺伝子解析等が必要であると考えられる。</p> <p>質問7) 抗体検査は CLIA 法等のスクリーニング検査のみをおこなったのか。スクリーニングのみでは False positive が含まれる可能性があるが、Western blot 法まで行ったか。</p> <p>(回答) 本研究では、術前の一般検査として行っていたスクリーニング法のみでの検査結果での検討であり、確認検査 (Western blot 法) は行っていないため、一定の割合で False positive の症例が混入している可能性があると考えられる。</p> <p>質問8) HTLV-1 のプロウイルスを遺伝子解析することで、有意差が出る可能性があるのではないか。</p> <p>(回答) 本研究では、遺伝子解析を行っていないため推測になるが、乳癌細胞内における HTLV-1 プロウイルスに含</p>				

最終試験の結果の要旨

まれる Tax をはじめとした調節遺伝子発現の有無、機能を解析することで本研究と違った結果が得られる可能性は考えられる。

質問 9) 図 1 の健存率の評価は、手術を行った時点で HTLV-1 の感染の有無で差はないと解釈してよいのか。

(回答) 健存率の評価は、再発をイベントとして評価を行っている。手術終了時の微小転移の存在が前提にあり、術後補助療法によって結果は修飾されうるものである。今回術後の治療については両群間の詳細な検討を行っていないが、おそらく両群ともに標準治療に準じた治療を行っているため、手術終了時において有意差はなかったと考えてよいと思われる。

質問 10) 本研究では HTLV-1 陽性率が、高い印象があり、健常人のデータ (日赤データベース) と比較する必要があるのではないか。

(回答) 本研究では対象期間も 15 年と幅があり、期間内においても陽性率が異なる可能性があると考えられる。

質問 11) 乳癌と HTLV-1 を調べた動機は何か。

(回答) HTLV-1 感染率の高い鹿児島県の医療機関であることと、*in vitro* の研究で乳癌の悪性度と HTLV-1 ウイルスがコードする Tax1 との関連の報告をいくつか認めたため、本研究を行った。

質問 12) HTLV-1 が癌組織から同定される場合があるのか。

(回答) 同定される可能性はあると考えられるが、今回の研究ではウイルスの同定についての研究は施行していない。

質問 13) HTLV-1 を術前検査のルーチン検査で施行した臨床的意義は何か。

(回答) 期間時は、ウイルス感染の臨床的意義が不明であり、針刺し等での水平感染に対する医療安全管理目的のため抗体測定を行ってきたが、現在は不要として施行していない。

質問 14) HTLV-1 感染による女性ホルモンへの影響はあるのか。

(回答) 検索した限りでは、そのような報告はみられなかった。

質問 15) HTLV-1 は垂直感染と水平感染があるが、今回の抗体陽性者について検討したか。

(回答) 本研究では、検討していない。

質問 16) HTLV-1 感染が胃癌発生を抑制するとの報告であるが、考察はあるか。

(回答) HTLV-1 感染によって、ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う胃内の慢性炎症反応が軽度に緩和されたためではないかと考察されている。

質問 17) 両群間に年齢に有意差があったが、年齢が予後因子になる可能性はないか。

(回答) 若年 (35 歳以下) が予後因子の 1 つとしての見解があったが、若年性乳癌は生物学的悪性度が高いため、予後不良とされている。今回の研究では若年性乳癌がほとんど含まれておらず、年齢が予後因子にはならないと考えられる。

質問 18) 母子感染予防のため HTLV-1 キャリアの母親は授乳を避けるように指導されているが、授乳を行わないことが、乳癌発生に影響はないか。

(回答) 授乳の有無が、乳癌のリスクとして、予防的に働くことは確実な因子となっている。授乳が乳癌発生に抑制的に働くのは、ホルモン環境が影響していると考えられている。授乳を行わないことで、ホルモン環境の変化はある可能性があるが、出産は行っているため、ホルモン環境への影響は少ないと考えられる。

質問 19) Table2 で、HTLV-1 陽性群に Ki-67 値が高い傾向 ($P=0.09$) にあったが、症例が増えることによって、Ki-67 統計学的有意差がでる可能性はあるか。

(回答) Ki-67 値に統計学的有意差がでる可能性はあると考えられる。Ki-67 値は乳癌の予後因子の 1 つであるため、健存率、全生存率にも影響を及ぼす可能性は考えられる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。