

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 719 号	学位申請者	東 友太郎
審査委員	主査	西村 正宏	学位 博士(医学・ <u>歯学</u> ・学術)
	副査	奥野 浩行	副査 田中 達朗
	副査	佐藤 友昭	副査 石畑 清秀

主査および副査の5名は、令和5年12月15日、学位申請者 東 友太郎 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。

質問1) primary neck LN metastasis : いわゆる初回手術時のリンパ節転移、通常の後発転移に加えて、頸部郭清術を行って反対側に認めたリンパ節転移も広義の後発転移としているが、この定義として問題ないか。

(回答) 今回の研究では、加療を行っていない頸部に対してリンパ節転移を認めた症例を対象とした。したがって、後発頸部リンパ節群として、通常の後発転移に加え、頸部郭清術を行い術後反対側に転移を認めた症例も含めた。

質問2) 採血時期の設定根拠は何か。

(回答) 生検や手術で癌細胞のプロファイルが変化することを考慮し、生検および手術を行う前に採血を行った。

質問3) 2016-2018年の口腔癌症例が40例は少ない印象でだが、その理由はあるか。

(回答) 研究に同意が得られなかった方、上記の採血時期にサンプルを採取できなかった方、フォロー期間でドロップアウトした方は除外している。

質問4) 今回設定した後発転移の中には、Intra-area 再発が除外されているが、なぜ除外したのか。

(回答) 加療を行っていない頸部に対してリンパ節転移を認めた症例を対象とし特異的な mir を検証するためである。

質問5) 今回の研究は、口腔癌症例に対する予防郭清の必要性を検討している。その際に今回の広義の後発転移から両側 RND が必要ということになる。今後の臨床応用するにあたりどのようにフィードバックしようと考えているか。

(回答) ご指摘の通り、今回の後発頸部リンパ節転移を予測する mirLM のカットオフ値を超えた症例は両側 RND が必要になるが、実臨床での適応は手術侵襲などから難しい。今後は初回手術で N0 かつ後発頸部リンパ節転移を認めた症例で検討する予定である。

質問6) 今回の対象症例数はどのように決定したか。

(回答) 先行研究や同じ様な臨床研究を参考にした。

質問7) 最終目標は一次リンパ節転移の診断か。それとも、後発転移の予測か。

(回答) どちらも目標にしたいが、臨床の経験上一次リンパ節転移の診断は画像検査が有用と考える。しかし、初回手術時の画像検査では検出できない潜在的な頸部リンパ節転移を mir が検出し、後発転移の予測ができるところが本研究の意義と考えている。そのため、今後も後発頸部リンパ節転移の予測に一層力を入れたい。

質問8) 画像検査で N0 の診断かつ mirPM では陽性で、術後の病理結果で頸部リンパ節転移を認めた症例は何例か。

(回答) 対象症例は予防的頸部郭清術を行っていない方のみであるため、本研究では検討できない。今後は予防的頸部郭清術を行った症例も含めて検討していきたい。

質問9) 血清 SCC 抗原より今回の結果は有用だったか。また、今回の診断式や予測式が適応となるのは SCC のみか。

(回答) 研究結果から、血清 SCC 抗原より mir の方が診断性能や予測性能は優れていた。また、SCC の方のみ対象としたため、現時点では適応は SCC 患者と考える。

最終試験の結果の要旨

質問10) 今回の患者で最長で後発転移を認めた方はどのくらいか。また、早期と晩期に転移を認めた患者間での mir の発現量の違いは検討したか。

(回答) 最長で4年8ヶ月で転移を認めた。転移を認めた時期での mir の発現量の差は検討していない。その点において検討を行えば、より一層予防的頸部郭清術の適応に関して知見を得られるため今後検討したい。

質問11) 遠心分離の過程で mir はエクソソーム由来のものに選別することは不可能なのか。

(回答) 遠心分離を行っても、血清中にエクソソームに含まれていないフリーの mir が混在している可能性はある。エクソソーム由来の mir のみ抽出するキットがあるので、今後はそのキットも用いて研究を進めていきたい。

質問12) エクソソームの破壊はできているか。

(回答) 破壊はできていると考えるが、検証はしていない。

質問13) サンプルの保存は凍結しているか。

(回答) 遠心分離まで行ったものと、mir を抽出をしたものでそれぞれ凍結保存している。

質問14) 先行研究と対象とした14種の mir や対象患者が重複しているが結果に支障はないか。

(回答) 先行研究では OSCC の診断について検討しており、本研究は OSCC の一次頸部リンパ節転移と後発頸部リンパ節の診断および予測について検討しているため支障はないと考える。

質問15) mir は血中にフリーで存在しているものかそれとも、エクソソーム由来のものか。

(回答) 今回の方法では選別できないため、どちらも混在している可能性がある。

質問16) mir が腫瘍細胞由来であれば mir の発現量が増加することに関しては説明がつくが、減少することに関してはどう考えるか。

(回答) 腫瘍由来の mir であれば説明は難しい。エクソソーム由来と考えれば、正常細胞が分泌しているものであり、腫瘍細胞の進展により減少している可能性は考えられる。ただ、本研究では mir の由来は調べられていないため今後検討が必要で、ご提案いただいた原発の凍結標本から mir を抽出し、その発現量と比較したい。

質問17) 術前以外でサンプルを採取しているとあるが、具体的にどのタイミングで採取したサンプルを用いると検出率が上がると考えられるか。

(回答) 腫瘍が進展している状況、例えば手術直前や再発、転移を認めたタイミングなどが検出率が上がると考える。

質問18) 解析に使用したソフトは信頼できるものか。また、他のどの様な分野で実用されているか。

(回答) 過去の論文でも使用され信頼性の高いソフトである。ビジネスの分野で使用され、売り上げを目的として影響度が高いもの(例えば、駅までの距離や営業時間など)を選別するとき使用される。

質問19) 今回の回帰式は他の対象群で使用可能か。また、ビックデータでの検証は考えているか。

(回答) 今後別の対象群でも検証が必要でありビックデータでの検証を行いたい。

質問20) 今回の回帰式はどのタイミングで適応することが望ましいか。

(回答) 治療法を考える上で、初回の治療前に適応することが望ましい。

質問21) 偽陽性や偽陰性に関してはどう考えるか。

(回答) 100%の診断性能や予測性能は不可能なため、可能な限り偽陽性および偽陰性は最小限に留めたい。

質問22) miR はなんのために血中に放出されていると考えるか？

(回答) 何のために放出されているのかは、明確な回答がなく、これからの研究を待たねばならない。分かっていることは、腫瘍組織が破壊された際や細胞間の伝達として血中に放出されていることである。

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(歯学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。