

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鵜飼 真由

論 文 題 目

Extracellular miRNAs as Predictive Biomarkers for  
Glypican-3-Derived Peptide Vaccine Therapy Response  
in Ovarian Clear Cell Carcinoma

(卵巣明細胞癌に対するグリピカン3ペプチドワクチン  
治療効果予測バイオマーカーの開発)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 門松健治  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

委員 小寺泰弘  
名古屋大学教授

指導教授 梶山広明

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、卵巣明細胞癌に対するグリピカン3ペプチドワクチン治療の効果予測バイオマーカーとして、血清中 miR-375-3p、miR-193a-5p、miR-1228-5p を同定し、これらの miRNA の組み合わせが高い診断精度を有することを示した。機能アノテーション解析ではインターフェロン関連経路との関係性が高いことが示され、患者の免疫状態を反映する可能性が示唆された。これらのバイオマーカーは腫瘍ワクチンを含むすべての免疫関連治療に広く応用できる可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 同定した3つの miRNA が癌組織に由来しているのかを検討するため、卵巣明細胞癌と正常卵巣の組織から得た miRNA プロファイルを評価したところ、正常卵巣組織と比較して癌組織で有意に高い miRNA の中に3つの miRNA は含まれなかった。そのため、3つの miRNA は癌組織に由来して増加しているのではないと考えられた。次に miRsystem を用いて機能アノテーション解析を行ったところ、インターフェロン関連経路との関連が示唆された。今回の解析では3つの miRNA は腫瘍組織そのものではなく免疫機能に関与していると考えられた。
2. 細胞外を循環する miRNA はエクソソームを始めとした細胞外小胞に含有されることで、また、様々な複合体を形成することで RNase による分解から保護されるため、体液中で安定して存在しており、癌の早期発見や治療効果予測のバイオマーカーとしてこれまで様々な報告がなされている。単施設での解析よりも多施設での解析の方が良いと考えられるが、本研究では単施設で終了した、卵巣癌においてまだ標準治療ではないグリピカン3ペプチドワクチンの第2相臨床試験で得られた限られた貴重なサンプルを使用しているため、数が少なく単施設での検討となった。今後更なる検討が必要と考える。
3. 既報によると、頭頸部扁平上皮癌では miR-375 が Janus kinase 2/Signal transducer and activator of transcription 1 経路を介して PD-1/PD-L1 シグナルを阻害することで、癌に対する細胞性免疫反応を高める作用を示したと報告されている。近年、卵巣癌において抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体の有用性が報告され、注目を集めている。本研究では免疫機能に関する詳細な検討は行っていないため、更なる検討が必要と考えられた。miR-193a-5p と miR-1228-5p と免疫療法との関連を示す既報は検索した限り認めなかった。

以下の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	鵜飼 真由
試験担当者	主査 門松健治		副査 <sub>1</sub> 榎本 篤	
	副査 <sub>2</sub> 小寺泰弘		指導教授 梶山広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 3つのmiRNAの由来は癌由来か</li><li>2. miRNAは他施設で結果がでないといけない領域ではないか</li><li>3. 今回同定したmiRNAと免疫療法との関連について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				