

別紙 1 - 1

## 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 吉田 康将

論 文 題 目

Unique miRNA profiling of squamous cell carcinoma arising from ovarian mature teratoma: comprehensive miRNA sequence analysis of its molecular background

(卵巣成熟奇形腫の悪性転化に特徴的な miRNA 発現プロファイル：  
その分子学的背景の網羅的 miRNA 解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山本 健治 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

委員

中村 栄男 

名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、希少癌である卵巣成熟奇形腫の悪性転化の病態への関与が示唆される miRNA を初めて同定した。網羅的 miRNA 解析の結果、癌組織においては正常卵巣組織および良性腫瘍と比較し、多彩な miRNA プロファイルを示した。そして、本疾患において、特徴的に発現上昇した 2 個の miRNA (miR-151a-3p、miR-378a-3p)、および発現低下した 2 個の miRNA (miR-26a-5p、miR-99a-5p) を同定した。これらの miRNA は、本疾患の患者腫瘍組織移植モデルの腫瘍でも同様に発現変動していた。さらに、miR-151a-3p、miR-378a-3p、miR-1246、miR-1290 などいくつかの miRNA は、担癌マウスの血漿でも確認され、診断バイオマーカーとしての可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本疾患は、他の卵巣癌とは異なり、良性腫瘍である成熟奇形腫に生じた扁平上皮が癌化するもの考えられている。従って、同一症例の正常卵巣と比較して癌で発現変動している miRNA は、発癌への関与もしくは扁平上皮としての特長を示しているものと考えられる。本研究では、癌組織と良性腫瘍組織とも比較し、後者と考えられるものは除外している。また、今回同定できた miRNA のうち、発現低下した二つの miRNA は、様々な癌種において腫瘍抑制的 miRNA とする報告があり、本疾患でも発癌への関与が強く示唆される。しかし、miRNA の機能は、組織特異性があるため、本疾患由来の検体で検証される必要がある。
2. 上皮性卵巣癌では、複数の血清 miRNA を用いた予測モデルにより、担癌者と健常者を識別できるとする報告がある。しかし、今回同定した miRNA はその報告には含まれていない。卵巣癌では組織型による差異が大きいため、胚細胞腫瘍に分類される本疾患は、上皮性腫瘍とは異なる血中 miRNA プロファイルを示すと推察される。一方、血中 miR-151a-3p と miR-378a-3p は他癌腫において、血中 miR-1246 と miR-1290 は他臓器の扁平上皮癌においてバイオマーカーとなるという報告がある。従って、本研究においては、扁平上皮癌に特異的な miRNA および悪性腫瘍に共通する miRNA が検出されたと考えられ、これらの miRNA は血中バイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。
3. 本研究では、本疾患の罹患率の低さのため、ヒト血中における miRNA は本研究においては検討していない。従って、担癌患者で腫瘍由来 miRNA の検出可否の検証が必須であり、その後バイオマーカーとしての有用性の検討を要する。依然として成熟奇形腫と初期の本疾患を鑑別することや、成熟奇形腫の悪性化を予測することは困難であるため、疾患特異的な血中 miRNA は診断の一助として期待される。本研究は、卵巣成熟奇形腫の悪性転化の病態を理解する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、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	吉田康将
試験担当者	主査	柳本 健治	副査 <sub>1</sub>	若林 俊彦
	副査 <sub>2</sub>	中村 孝男	指導教授	吉川 史隆
(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. 本疾患特異的なmiRNAに関する機能について</li> <li>2. 本疾患特異的な血中miRNAについて、他の悪性腫瘍と比較した際のバイオマーカーとしての意義について</li> <li>3. リキッドバイオプシーとしての今後の展望について</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>				