

氏名	平井 麻美
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6478 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Prediction of the prognosis of advanced hepatocellular carcinoma by TERT promoter mutations in circulating tumor DNA (TERT promoter 変異をターゲットとしたリキッドバイオプシーによる 進行肝細胞癌の予後予測について)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 平沢 晃 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) プロモータ変異は肝細胞癌の約 50%に見られる体細胞性遺伝子変異である。進行肝細胞癌は腫瘍の易出血性や患者の凝固能異常、採取時の播種の可能性や腫瘍組織の heterogeneity などのため、腫瘍組織採取が困難であり、治療方針の決定などに難渋する。近年、血液中の腫瘍由来 DNA を用いて遺伝子変異を検出する、リキッドバイオプシーという検査手法が報告されている。本研究では、局所治療不応または不耐となり、肝動脈化学塞栓療法または全身化学療法の適応に至った肝細胞癌患者についてリキッドバイオプシーを用いて TERT プロモータ領域の変異を検出し、臨床経過との関連を調べた結果、TERT プロモータ変異は予後不良因子であった。以上より、リキッドバイオプシーによる TERT プロモータ変異の検出は、今後進行肝細胞癌に対する治療戦略や予後予測のための貴重なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、局所治療不応または不耐となり肝動脈化学塞栓療法または全身化学療法の適応となった肝細胞癌患者について、血中循環 DNA からテロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) プロモーター領域の変異と臨床経過の関連を検討した単施設での後方視的臨床研究である。

岡山大学病院で治療された 130 例中 71 例 (54.6%) が TERT プロモーター変異陽性で、64 例で-124bp G>A、10 例で-146bp G>A の変異であった。TERT プロモーター変異と原発巣の腫瘍サイズ、腫瘍マーカーの PIVKA-II 高値が相関しており、変異を有する症例の生存期間は変異を持たない症例より有意に短かった。

委員からは、遺伝子変異量 (Tumor mutation burden; TMB) との関連や原発巣との変異の一致率、がん以外での TERT プロモーター変異などについての質問が出たが、いずれにも適切な回答が得られていた。

本研究は、肝細胞癌患者において、血中循環 DNA を用いて TERT プロモーター変異を検出するリキッドバイオプシーが予後予測に有用であることを明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。