

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	甲 能 武 幸
論文審査担当者	主 査	耳鼻咽喉科学	小 川 郁	
	病理学	金 井 弥 栄	ゲノム医学	小 崎 健次郎
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	金井 弥栄
			試問日	2021年 1月27日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名 : Activation of DNA damage repair factors in HPV positive oropharyngeal cancers (HPV関連中咽頭癌におけるDNA損傷修復系因子の活性化)</p>				
<p>本研究では、ヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus :HPV) 陽性中咽頭癌組織と細胞株において、ATR経路やFA経路のDNA損傷修復系因子とAPOBEC3Bの発現が進んでいることが示され、APOBEC3Bが豊富な癌細胞ではDNA損傷修復系因子の発現も多いことから、両者が連動して作用する可能性が示唆された。</p> <p>審査では、HPV関連中咽頭癌が子宮頸癌より増えている理由を問われ、男女間でのHPVワクチン接種率の差が影響していると回答された。そして男性のワクチン接種は頭頸部癌を制御する上で有意義か問われ、既感染を治せないが新規感染を抑え罹患数を減らす効果は期待できると回答された。頭頸部ではHPV16型が多く人種間で罹患率に差がある理由を問われ、レセプターの違いの関与が指摘されているが十分解明されていない現状を説明された。組織検体で断端の非癌部上皮組織を対照に入れたが、異型上皮が含まれていた可能性を問われ、癌領域と連続性のない正常上皮をサンプルに加えており異型は含んでないと回答された。p16免疫染色とHPV-DNAのISHの両方でHPVを確認した理由を問われ、免疫染色は偽陽性が10-30%程あり、ISHはHPVが宿主DNAに組み込まれた状態か判断できないので両検査を組み合わせたと回答された。APOBECに特徴的なKataegis変異は本研究で用いた組織でも確認されたか問われ、共同研究者の別の実験系で確認したと回答された。DNA損傷修復因子のリン酸化評価の妥当性を問われ、過去の報告で確認された抗体を用いたと回答された。γH2AxはATM経路にも関わるが、pCHK2の発現が乏しいだけでATMが活性化してないと判断して良いか問われ、本来はATM経路の他因子も網羅的に評価するのが望ましいが、サンプルや試薬の限界で検討項目を絞りpCHK2のみで判断を下したと回答された。DNA損傷の下流にあるp53は評価したか問われ、細胞株間での変異の違い等で結果の解釈が複雑になるので敢えて除外したと回答された。APOBEC3Aと3Bの違いを問われ、含まれるシチジン脱アミノ化ドメインの数と位置が異なり、発現場所も違うと回答された。そして細胞質の3Aの作用は十分わかってないので、発現量の評価は核内のFociのみ計測したと回答された。3Bの抗体が他のサブタイプと交差反応を起こしやすい理由を問われ、特に3Gとの間でアミノ酸配列の相同性が非常に高いからと回答された。Fociの量で活性化の有無を判定した根拠について問われ、過去の同様の報告を基に本手法が妥当と判断したと回答された。考察でE6がAPOBECの発現を誘導すると述べたが、IFNが誘導するという報告もある点を指摘され、E6はNFκBを活性化しIFNの発現に関わる事から連動している可能性はあると回答された。最後に現在行っている研究内容と臨床応用に向けたアイデアを問われ、APOBEC3BやDNA損傷修復因子のノックダウン細胞を用いた実験系や、ATRやFAの阻害による治療法の展望について説明された。</p> <p>以上、本研究にはATM経路の活性化を結論付けるうえの評価因子等は検討すべき課題を残すが、HPV関連中咽頭癌におけるDNA損傷修復系の活性化を示し、臨床的には分子標的の候補になる可能性が示唆された点で有意義な研究であると評価された。</p>				