

氏名（本籍）	藤田 祥典（岡山県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 731 号
学位授与日付	令和 6 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Protease-Activated Receptor 1 (PAR1) Expression Contributes to HPV-Associated Oropharyngeal Cancer Prognosis
審査委員	教授 平 成人      教授 瀧川 奈義夫      教授 大石 智洋

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

Human papillomavirus (HPV) 関連中咽頭癌の臨床的特徴は、若年発症例が多く、飲酒や喫煙に起因する HPV 非関連中咽頭癌に比べ予後が良好であることである。従って、HPV 関連中咽頭癌は臨床病期分類上、別カテゴリーとして扱われており、治療強度を漸減させた治療介入が臨床試験で検証されている。

申請者は HPV 関連中咽頭癌においても予後不良例が存在することから、このカテゴリー内においても予後予測因子の同定の必要性を研究の背景とした。申請者は悪性腫瘍の発癌、血管新生、転移、腫瘍微小環境に影響する G タンパク質共役型受容体であるプロテアーゼ活性化受容体 1 (PAR1)、および PAR1 の発現を制御する  $\alpha$  アレスドメイン含有タンパク (ARRDC3) に着目、さらに癌微小環境の構成要因の一つである腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が中咽頭癌の予後因子である可能性を研究仮説とし、本研究を実施した。

研究手法は、過去に治療を行った中咽頭癌、下咽頭癌、子宮頸癌症例を対象とし、病理検体を用いた免疫染色法により各々の因子の発現レベルを評価・層別し、臨床アウトカムとして疾患特異的生存期間 (DSS)、無病生存期間 (DFS) を設定、生存時間分析を行った。HPV 関連癌のサロゲートマーカーとして p16 の発現解析を行った。

中咽頭癌 (n=79) では、p16 陽性例が 44 例、陰性例が 35 例であり、p16 陽性例では有意に進行例、重複癌、TIL 高発現例が多く、3 年 DSS、DFS 共に p16 陽性例が有意に予後良好であった。p16 の発現を層別因子とし、PAR1、ARRDC3、TIL の発現レベルで予後比較 (ログランク検定) を行ったところ、DSS では p16 陽性例において PAR1 陽性例が有意に予後不良であった。DFS では p16 陰性例において PAR1 陽性例が有意に予後不良であった。下咽頭癌、子宮頸癌では、p16 の発現に関わらず PAR1、ARRDC3、TIL と予後のとの関連性は認められなかった。Cox 比例ハザードモデルによる生存時間分析では、中咽頭癌において DSS では p16 陰性における ARRDC3 陰性、p16 陽性例における PAR1 陽性、DFS では p16 陰性における PAR1 陽性が独立した予後不良因子であった。

結論として、申請者は HPV 関連中咽頭癌において PAR1 の発現は予後に寄与し、同病態の予後予測因子となる可能性を始めて示唆した。本学位論文は、学位授与に値する研究成果であると判断する。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

審査委員からは以下のような質問が寄せられ、申請者は的確に質疑に応じることができた。

- PAR1 を標的とした治療戦略（化学療法との併用など）の可能性について。
- 頭頸部癌領域の TIL に関する研究の現状について。
- 本研究に用いた **double cancer** の定義について。
- HPV 関連中咽頭癌のサロゲートマーカーとして p16 の発現を用いているが、HPV-DNA 定性・定量など、HPV 関連の他の解析は行われていないのか。
- HPV 非関連中咽頭癌においても PAR1 は予後規定因子になっており、この解釈について。
- 下咽頭癌、子宮頸癌で **negative result** となった要因について。
- 本研究の **limitation** について。

最後に、今後の研究の展開について、申請者はサンプルサイズを増やしたさらなる臨床的 **validation** の必要性、細胞株等を用いた PAR1 の機能解析等を進める予定であると述べた。

以上の質疑内容を踏まえ、申請者は学位取得のための十分な知識と能力を有していると判断する。