

学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 11 月 11 日

審査委員	主査	矢島 良樹 (大)		
	副主査	野田 隆之 (畜)		
	副主査	辻 晃仁 (計)		
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
	学籍番号	17D723	氏名	和田 侑希子
論文題目	Tumor metabolic alterations after neoadjuvant chemoradiotherapy predict postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>[要 旨]</p> <p>目的 膵癌術前化学放射線療法に対する治療効果のメカニズムを解明するため、メタボローム解析により代謝の変化を観察し臨床因子との関連を含めて検討する。</p> <p>方法 膵癌根治手術を受けた患者から膵癌組織および正常膵組織の凍結サンプルを採取した。腫瘍および正常膵組織のメタボローム解析を行い、変化が確認された代謝産物に関して、無再発生存期間との関連を調査した。</p> <p>結果 90種の代謝産物の中で術前化学放射線療法群と対照群との間で27の代謝産物に有意差を認められた。治療有効群と治療抵抗群との比較では8つの代謝産物に有意差が認められた。これら8つのうち、術前化学療法群の無再発生存期間との関連が認められたのはホスホコリン、カルニチンおよびグルタチオンの3種のみであった。マイクロアレイでは術前化学療法群の膵癌組織におけるコリントランスポーター遺伝子の抑制が確認された。</p> <p>結論 膵癌術前化学放射線療法の効果に影響する可能性のある代謝経路が複数確認された。コリン代謝は膵癌術前化学放射線療法後の患者の再発に関与する重要な代謝経路である。</p>				

令和4年10月18日に行われた学位論文審査委員会において、以下に示す様な質疑応答が行われ、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 両群の症例数に差があり、患者背景にも差があるのでは。
→control群は臨床試験開始前の症例や、臨床試験から除外された症例がほとんどである。臨床試験から外れる要因に術前の全身状態や胆管炎などがあり、これらがデータに影響した可能性はある。炎症に関しては、治療前のCRP値で評価を行い再度検討したい。
2. サンプル採取方法や状態の評価について。測定値にばらつきがあり、Table3の値とROC曲線で求めた値に差がある。
→ばらつきはサンプルの状態が影響していた可能性が高い。ばらつきが大きい検体が平均値を大きく変動させたと思われ、除外した検討を行うべきだった。サンプル採取は可及的速やかに行っているが、それでも症例による時間差がある。また、病理切片での評価を行っておらず、正常組織への腫瘍混在や腫瘍組織の変性、繊維化の評価が不十分である。今後サンプル採取の時間制限や病理標本で評価を行うなど、より詳細な基準を設定したい。
3. Good responderの代謝産物は変性した細胞の値を見ているのでは。
→治療効果の高いサンプルではviableな細胞がほとんど残っておらず、腫瘍組織の代謝を捉えられていない可能性がある。同一症例の治療前後の変化や、細胞株で治療前後の変化を観察すれば、より正確なNACRTの影響を観察できる。今後の研究課題としたい。
4. 正常組織ではどのような変化が見られたか。
→正常組織において、有意差はないが腫瘍と同様ホスホコリン値はNACRT群で低かった。正常組織は変性による影響が比較的小さいと考えられ、正常組織での変化を改めて検討したい。
5. RIN値は一般的にサンプルが古くなると下がるが、保存期間はどのくらいか。
→採取から3年以内がほとんどだったが、一番古いものは7年過していた。新しいサンプルでも分解が進んでいるものもあり、凍結までの時間も影響していると思われる。
6. ホスホコリン低値はNACRT群でのみ無再発生存と関連し、コリン低値は治療の有無に関わらず無再発生存に関与していた。この差は治療効果ではなく、もとの腫瘍のコリン代謝亢進の有無が予後に影響したのではないか。コリン値が低い症例に術前治療は不要ではないか。
→ホスホコリンのみが抑制される場合、コリンキナーゼの抑制が原因となるはずだが、マイクロアレイではトランスポーターの発現が抑制されており、生存曲線と矛盾した結果となった。control群の結果から、もとの腫瘍においてコリン低値であると予後が良い可能性がある。NACRTの有無に関わらず、コリン値が低い症例では予後良好である可能性はあり、NACRTを省略するなど治療選択の指標になり得るかもしれない。
7. 代謝の変化はNACRTによって起きたのか。今後のどのように生かすことができるか。
→今回認められた変化が、NACRTによるものであるとは現時点では断定はできないが、いずれも腫瘍増殖に重要な経路であり、これらの代謝が膵癌の治療ターゲットとなる可能性は高い。細胞株を用いた実験でNACRTの起こす変化をより詳細に解明し、新たな治療の発見や治療効果の事前予測に役立てたい。

本論文は膵癌術前化学療法に関する研究であり、メタボローム解析およびマイクロアレイの結果と予後を分析し、術前化学放射線療法を受けた患者においてコリン代謝経路が抑制され、コリントランスポーターの発現を抑制することで予後が改善される可能性を示した。本研究で得られた成果は膵癌の新たな治療ターゲットの発見や予後予測に有用となる可能性があり、委員会の合意により本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判断した。

掲載誌名	Japanese Journal of Clinical Oncology 887:895-52		
(公表予定) 掲載年月	2022年5月6日	出版社(等)名	Oxford University Press

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。