

報告番号

香大医博甲 第 852号

様式107

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 6 年 2 月 16 日

審査委員	主査	辻 晃 仁 (計)		
	副主査	天島 俊 樹 (天島)		
	副主査	西山 佳 宏 (西)		
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	20D713	氏名	長尾 美奈
論文題目	Serum CA19-9 and metabolite hypotaurine are predictive markers for early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma			
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。)

## 〔 要 旨 〕

【目的】浸潤性膵管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma; 以下PDAC) は外科的切除を施行できたとしても、非常に予後の悪い疾患である。理由として、外科的切除後約80%の患者が再発しており、その半数は術後1年以内の早期に再発していることが挙げられる。本研究では、臨床病理学のおよびメタボローム解析を行い、PDACの早期再発に関連する因子を探索した。

【方法】2011年から2020年の間に香川大学医学部附属病院でPDACに対する膵切除術を受けた患者を対象とした。1年以内に再発した患者をER (Early Recurrence群)、1年以上経過して再発または観察期間で再発がみられなかった患者をNER群 (Not Early Recurrence群) と定義した。臨床病理学的因子およびメタボローム解析の結果により比較検討した。

【結果】79人の患者を対象とし、ER群30例、NER群49例であった。臨床病理学的には、11の予測因子 (術前CA19-9値、FDG-PETのSUV値、手術時間、出血量、術後CA19-9値、術後補助化学療法の有無、腫瘍径、リンパ節転移の有無、前方浸潤の有無、後方浸潤の有無、門脈浸潤の有無) が早期再発因子として同定された。メタボローム解析では、ヒポタウリン値のみが早期再発の有意な危険因子であった。臨床病理学的因子とメタボローム因子を含む多変量解析では、術前CA19-9値 ( $\geq 262$ ) とヒポタウリン値 ( $\geq 61.12\text{nmol/mg}$ ) が早期再発因子であった。

【結論】 今回の結果は、ヒポタウリンがPDAC術後早期再発に関連する代謝産物である可能性を示唆した。術前CA19-9値とヒポタウリンの両者を用いることでPDAC術後早期再発の予測に非常に有用であると考えられた。

令和6年2月7日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. CA19-9高値とヒポタウリン高値の両方を満たす場合に、術後1年の無再発生存率が悪いが、どちらの因子による影響が大きいのか。  
→CA19-9によるRFSの検討では有意差は認めなかったが (p=0.095)、ヒポタウリンによるRFSの検討では有意差を認めていることから (p=0.021)、ヒポタウリンによる影響が大きいと考えられる。
2. ヒポタウリンと腫瘍ボリュームの相関はあるか。  
→今回は腫瘍のごく一部を採取して解析をしているため、腫瘍全体のヒポタウリン量は測定できていない。1検体あたりの採取量は症例ごとに大きなばらつきはなく、採取量が少ないサンプルは解析から除外されている。ヒポタウリンに関して臨床病理学的因子で単変量解析を行った結果では、腫瘍径について有意な差はみられなかった (p=0.491)。
3. 生検検体ではヒポタウリンの測定は難しいとのことだが、血液検体では可能か。  
→今回のCE-MSによるメタボローム解析では、生検検体では組織量が足りないため測定が難しい。血液検体を用いたメタボローム解析方法もあり、当教室には保存された血液もあるので、実際に解析できれば今回の結果と比較したい。
4. 術前治療の影響がありそうだ。術前治療なしの症例のみで比較してみるとどうだったか。  
→全体の検討では、ヒポタウリン高値の場合に有意に術前治療を行っていない症例が多かった。術前治療なしの症例のみでは早期再発はヒポタウリン濃度において差は認められず (ヒポタウリン $\geq$ 61.12nmol/mgを用いた $\chi^2$ 検定p=1.000, t検定p=0.278)、術前治療ありの症例のみでは早期再発例でヒポタウリン濃度が有意に高値だった (ヒポタウリン $\geq$ 61.12 nmol/mgを用いた $\chi^2$ 検定p=0.015, t検定p=0.040, 早期再発例のヒポタウリン中央値69.63 nmol/mg, 非早期再発例22.68nmol/mg)。以前当教室で膵癌術前治療と代謝産物の関係を検討した報告でも、術前治療例でヒポタウリン濃度は有意に高値であった。これらの結果から、術前治療によるヒポタウリン濃度の低下が早期再発と関係している可能性が考えられる。尚、ヒポタウリン濃度は術前治療効果判定において差はみられなかった。理由として、膵癌は組織学的に線維化が多い腫瘍であること等から効果判定自体が難しくほとんどの症例が同程度 (Evans分類2aまたは2b) の判定結果となることが考えられる。ヒポタウリン濃度を治療前後で測定できれば、早期再発の予測に限らず、優れた治療効果判定の指標となる可能性もあるかもしれない。
5. 臨床病理学的因子の単変量解析では様々な項目で有意差を認めているが、多変量解析ではCA19-9、PETのSUVmax、腫瘍径に限定したのはなぜか。  
→今回の研究では、術前因子から予測できる早期再発因子を同定する目的があるので、この3因子を多変量解析に用いた。局所進展因子もCT画像などから術前診断をするが、画像上では腫瘍の進展か炎症の波及かなど診断が難しい場合もあり、病理組織学的診断に重きをおいているため多変量解析から除外した。

本論文は膵癌早期再発に関する研究であり、臨床病理学的検討に加えて、膵腫瘍組織と正常組織を用いたメタボローム解析を行った。これまでに臨床検討とメタボローム解析の両面から膵癌の早期再発を検討した報告はなく、また、今回の研究の結果、はじめてヒポタウリンが早期再発と関係していると示唆された。さらに、臨床的な早期再発予測因子と考えられる術前CA19-9とヒポタウリンを組み合わせることで、より正確に早期再発を予測できる可能性がある。本研究で得られた成果は膵癌の予後予測や新たな治療ターゲットの発見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	Pancreas	第	巻,	第	号
(公表予定) 採用年月	令和5年 12月	出版社 (等) 名	Lippincott Williams & Wilkins		

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。