HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	大腸癌の原発巣、転移巣及びFOLFOX療法後の再発巣における体細胞遺伝子変異の比較検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	原田, 一顕
Description	配架番号：2312
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12571号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66105
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuaki_Harada_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　氏 名　原田　一顕

審査担当者
主査　　教授　山　下　啓　子
副査　　教授　畠　山　鎮　次
副査　　教授　武　冨　紹　信
副査　准教授　本　間　明　宏

学 位 論 文 題 名

大腸癌の原発巣、転移巣及び FOLFOX 療法後の再発巣における体細胞遺伝子変異の比較検討
(Comparative sequence analysis of patient-matched primary colorectal cancer, metastatic, and recurrent metastatic tumors after adjuvant FOLFOX chemotherapy)

申請者らは、大腸がん 4 症例について、原発巣、転移巣、FOLFOX 療法による術後補助化学療法の後に出現した再発巣の全エクソンシーケンスを行い、FOLFOX 療法が再発大腸がんゲノムに与える修飾を検討した。結果として、全体細胞変異数や、塩基置換パターン、およびコピー数異常については原発巣、転移巣、および再発巣で有意な変化を認めなかった。また、再発巣でオキサリプラチンによる遺伝子変異に特徴的な transversion 変異の増加を認めず、術後 FOLFOX 療法が施行されても再発巣に新たな遺伝子変異は導入されないとした。一方、検出された変異遺伝子は腫瘍間で相違が存在し、これは腫瘍内不均一性と FOLFOX 療法の抗腫瘍効果によるクローン選択に由来する可能性があると報告した。

審査にあたり畠山教授より、FOLFOX 療法後に出現した遺伝子変異はがん関連遺伝子として報告されているか、検討症例はマイクロサテライト不安定性であるか、との質問があった。申請者は再発巣に特徴的とされた遺伝子変異は Passenger 変異が主であり、がんの表現型に与える影響は明らかでないと回答した。マイクロサテライト不安定性については、ミスマッチ修復機構に関与する遺伝子に変異を認めず、体細胞遺伝子変異数が 100 程度に留まることから今回の検討症例ではミスマッチ修復機構は正常と考えられると回答した。この点につき、武冨教授から右側結腸がんが検討症例に含まれておらず、検討の limitation であるとの指摘があった。また、畠山教授からは IRB 承認番号を本文に盛り込むべきとの指摘があり、申請者は記載すると回答した。

続いて本間准教授より、培養細胞実験系と異なり、本検討でオキサリプラチンの変異導入が明らかでなかった理由について質問があった。申請者は培養細胞実験系で用いられたオキ

サリプラチンの濃度に対し、生体内での最大血中濃度は 10 分の 1 程度であることから、生体内では、がん細胞が変異原性を示す量のオキサリプラチンに暴露されていない可能性があると回答した。日常診療での liquid biopsy の現状についても質問があり、申請者は血液検体による RAS 遺伝子変異解析キットの性能試験が本邦の多施設で進行中であると回答した。最後に、本間准教授からは、症例数が少なく、術後 FOLFOX 療法が新たな変異を導入しないと結論付けるのは尚早であり、本検討では新たな変異を導入することは示せなかったとの結論が妥当と指摘を受けた。山下教授からも同様の指摘があり、申請者は修正すると回答した。

続いて武冨教授より、今回検討していないゲノム修飾が治療抵抗性と関連しているのではないかとの質問があった。申請者はオキサリプラチンによる DNA 損傷を修復するヌクレオチド除去修復機構に関与する遺伝子の一塩基置換、indel、コピー数異常は今回の検討では明らかでないが、その他のゲノム異常が薬剤耐性と関連している可能性は否定できないと回答した。また、武冨教授からは原発巣と転移巣の遺伝子変異の相違におけるこれまでの知見について質問があり、申請者は複数の報告で全体の約 5-8 割の遺伝子変異は原発巣及び転移巣で同一とされること、一方で転移に関与する遺伝子異常は明らかになっていないと回答した。

山下教授からは、初診時から遠隔転移を有する大腸がんは一般的に経験されるものであるかとの質問があった。申請者は日常的に経験され得る症例であり、本検討では 1 例を除き初診時から転移を有していたと回答した。FOLFOX 療法施行後無再発の症例についても解析し予後との関連についても検討すべきと指摘があり、申請者は無再発の症例が少なく、転帰が不明であったため検討できず、文献的にも遺伝子変異と予後との関連は明らかにされていないと回答した。検討症例の Consensus Molecular Subtype についても質問があったが、DNA のメチル化や miRNA、プロテオミクス情報なども含んだ分類であるため今回検討した情報では分類できないと回答した。

本研究は血液検体を利用したより大規模な検討への発展や FOLFOX 療法の薬剤耐性機序と遺伝子変異の関連性解明に寄与することが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。