



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵臓癌のリキッドバイオプシーによる循環腫瘍DNAの臨床的有用性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渡邊, 一永
Description	配架番号 : 2929
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16437号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95573
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	WATANABE_Kazunori_review.pdf, 審査の要旨



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 渡邊 一永

	主査	教授	小野	尚子
審査担当者	副査	教授	古元	重和
	副査	教授	高橋	将人

学 位 論 文 題 名

膵臓癌のリキッドバイオプシーによる循環腫瘍 DNA の臨床的有用性に関する研究
(A study on the clinical utilities of liquid biopsy circulating tumor DNA
in pancreatic cancer)

近年、リキッドバイオプシーはその有用性が多くの癌において注目されており、本研究では膵臓癌における circulating tumor DNA (ctDNA) の臨床的有用性を評価することを目的とした。特に、ctDNA の検出率を向上させる方法として Tumor informed approach (TIA) を用い、さらに ctDNA の検出と予後の関連を評価した。

審査に際して、副査である高橋教授からは ddPCR および Next generation sequencing (NGS) の費用に関する質問があった。申請者は試薬費用のみで、おおよそではあるが NGS が 64 サンプルで 260 万円、ddPCR では 200 サンプルで 60 万円であると回答した。また、術前治療を行っている症例について ctDNA が検出されるか否かで治療方針を選択可能であると説明するが本研究は切除検体を用いた TIA に基づく研究であり、術前に TIA を行うためには生検サンプルでの TIA が必要ではないかとの指摘があった。申請者は、生検サンプルでのゲノムプロファイルは既に報告されており、治療方針決定に利用可能であると回答した。さらに、ctDNA の検出の有無による予後評価については、術前治療前に ctDNA が検出された症例に対して術前治療後の評価が記載されていない点が指摘された。申請者は、本研究が術前の 1 サンプルの解析に基づくため術前治療前後の解析結果は報告していないが、無再発の症例において ctDNA の消失が確認されていることから、術前治療によって再発が抑制される可能性があるかと回答した。続いて、膵臓癌においては腫瘍中の *KRAS* 変異が 93% という非常に高い割合を占めるため、遺伝子パネル検査を行わず *KRAS* 変異のみを評価してもよいのではないかと、また膵臓癌で *KRAS* 変異は必ず陰性かとの質問があった。申請者は、膵臓癌におけるリキッドバイオプシー研究では *KRAS* ctDNA のみを対象とした研究が多いが、本検討では *TP53*、*SMAD4*、*CDKN2A* を含むパネル検査を行っており、*KRAS* 以外の ctDNA の予後との関連も評価したが、本研究結果や検討中の微小残存病変に関する研究結果からは *KRAS* ctDNA の評価に焦点を当てる方が良く考えていると述べた。また、膵臓癌でも少数ではあるが *KRAS* 変異が検出されることもあると回答した。

次に副査である古元教授から *KRAS* ctDNA が消失したとの説明について、消失が「検出限界以下であるため消失」と表現しているのか、量として完全に消失したという意味なのかとの質問があった。申請者は、TIA における ctDNA の評価では、変異のコピー数が

ゼロとなったものを **ctDNA** 陰性とし、量としてゼロとなった場合に「消失」と表現していると回答した。また、**TIA** は腫瘍組織を用いた後にリキッドバイオプシーで検討しているため、正確にはリキッドバイオプシーとは異なるという指摘を受けた。さらに、実臨床におけるリキッドバイオプシーの利用に関する具体的な検査間隔や治療方針、例えば手術に向かうべきか、術前治療を継続すべきか等について、より具体的な記載を盛り込むべきであるとのコメントがあった。

主査である小野教授からは、**TIA** が腫瘍のゲノムプロファイルとリキッドバイオプシーの結果を組み合わせた一対一対応の方法であるのか、検体ありきの検査方法かという質問があった。申請者は、ご指摘の通り一対一対応の方法であり、検体ありきの検査方法と回答した。**TIA** の説明が不十分であるとの指摘を受け、修正の方針となった。さらに、中間審査以降に新たに検討した内容についての質問があり、申請者は **ctDNA** を対象とした術後の微小残存病変と縦断的モニタリングの研究を進めており、現在、論文化中であると報告した。実臨床においてリキッドバイオプシーを行うことが膵臓癌の予後改善に寄与するかという質問には、膵臓癌では **KRAS 12D** や **12V** に対応した分子標的薬が未だ開発できていないため、現段階では **ddPCR** による **KRAS** 評価は予後改善に寄与できていないものの、今後の分子標的薬の開発が待たれると述べた。加えて、膵液でのリキッドバイオプシーの可能性について、既に少数報告があることを述べ、また、**NGS** を用いたパネル検査の有用性について、既報にあるように **ddPCR** での評価の方が適切であるという結論に至ったと回答した。また一部グラフの作成法について修正の指示がなされた。

本研究は膵臓癌におけるリキッドバイオプシーでの遺伝子変異の検出と予後との関連を明らかにする試みという点で高く評価され、膵臓癌に対するリキッドバイオプシーの臨床応用が今後期待される成果となった。

審査員一同、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十分な資格を有するものと判定した。