



Title	根治切除不能な進行/再発膀胱癌に対する全身化学療法/化学放射線療法の効果予測因子としてのSLFN11の有用性に関する後方視的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 越晶
Description	配架番号 : 2939
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16548号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95844
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Takeaki_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 中村 昶晶

	主査	教授	平野	聡
審査担当者	副査	准教授	加藤	徳雄
	副査	准教授	横田	勲

学 位 論 文 題 名

根治切除不能な進行/再発膵癌に対する全身化学療法/化学放射線療法の
効果予測因子としての SLFN11 の有用性に関する後方視的検討
(Retrospective study on the utility of SLFN11 as a predictive factor for
the efficacy of systemic chemotherapy/chemoradiotherapy in unresectable
advanced/recurrent pancreatic cancer)

本研究は、膵癌における SLFN11 の発現と治療効果との関連を検討した初めての研究である。IHC を実施し、H-Score を用いて定量的評価を行った結果、SLFN11 は局所進行例と比較して転移症例で発現が亢進していることが明らかとなった。SLFN11 の発現強度と治療効果に関しては進行度や化学療法のレジメンごとに多角的に検討したが、関連を示すことはできなかった。そこで、膵癌の生物学的特徴を反映する分子サブタイプに着目し、GATA6 と CK5/6 の IHC を用いて膵癌を Classical type、Transitional type、Basal-like type に分類した。これらの分子サブタイプに基づいて SLFN11 の影響を再度検討した結果、Basal-like type では SLFN11 陽性例で治療効果予測のバイオマーカーになる可能性を報告した。

審査にあたり、まず副査の横田准教授から、転移症例の中にはどれだけ再発症例が含まれているか、それによる結果への影響はあるかと質問があった。申請者は再発症例に関しては転移症例の中の 10 例以下であり、過去に化学療法を受けた症例は含まれず、結果への影響は少ないと考えられると回答した。また、学位論文中の CONSORT diagram に関して、今回のように STROBE 声明に基づく観察研究では単に diagram が適切であると指摘があった。また、SLFN11 の膵癌に対する治療効果への影響は negative であったものの、複数の視点から多角的に検証が行われており、膵癌治療の理解において重要な知見であると考えられるため、引き続き投稿中の論文の出版を目指すようにとコメントがあった。

続いて副査の加藤准教授より、SLFN11 の H-Score の cut off 値について質問があった。今回の検討では全症例の中央値である 1 を用いた理由と、他の cut off 値について検討したかについて問われた。申請者は、PFS や OS と H-Score の関係を検討するためにいくつかの ROC 曲線を用いて至適な cut-off 値を検討したが、ROC 曲線の AUC は低いものが多く、判別能が十分でないと判断し、探索的な研究であり、レジメンや進行度別に解析を行う際に症例数の偏りを避けることを考え全症例の中央値を cut off 値として採用したと回答した。また、cut off 値の検討については横田准教授からも助言があり、H-Score と PFS の HR の関係についての追加検討を行い、学位論文に追記する方針となった。次に、IHC を用

いたサブタイピングに関して、浸透してきている Classical type と Basal-like type の 2 つではなく、Transitional type を加えた 3 つに分類したことの理由について質問があった。申請者は、今回の検討では mRNA 解析を実施していないため、IHC のみのサブタイピングの解釈には一定の限界があるため、より正確な分類を行うことと heterogeneity の軽減を考慮するため Classical type と Basal-like type の中間的な特徴を示す Transitional type を定義したことを説明した。さらに、3 つのサブタイプを用いることで、腫瘍の多様性をより適切に反映し、治療戦略の個別化に寄与する可能性があるかと回答した。

最後に主査の平野教授から、FNA 検体が多かったことは今回の結果に影響しているかどうか、特に検体量が少ないことの影響について質問があった。申請者は、本検討では局所進行例では全症例、転移症例では 9 割以上の検体が FNA で採取されたことに触れ、FNA 検体は腫瘍の一部のみの採取であり、腫瘍全体の heterogeneity の反映が十分でない可能性があることを考慮する必要があること、特に IHC の評価の場合は採取部位によるバイアスやサンプルの質が結果に影響を与える可能性があることを述べた。一方、FNA 検体による検討は実臨床に合致しており、臨床応用の観点からは意義のある結果であると述べた。次に、本研究の結果をどのように臨床に活かすかについて質問があった。申請者は膵癌において確立された治療効果を予測する方法がない現状を踏まえ、本研究結果が治療戦略の策定に寄与する可能性があることを説明した。特に Basal-like type においては SLFN11 の発現が治療効果予測に有用である可能性が示唆されており、個別化医療の実現に向けた指標となることが期待されると述べた。さらに、SLFN11 の発現のみならず、サブタイプ分類も含め、予後不良な膵癌において治療効果を予測することは医師や患者の意思決定に関しても重要であり、術前術後の化学療法においても治療反応性が予測できれば、新たな治療戦略の確立に繋がる可能性があるかと回答した。

この論文は根治切除不能膵癌において、IHC を用いて分子学的特徴を捉え、SLFN11 の臨床的有用性に関してまとめられており、その成果は今後の膵癌治療に関する研究の発展に寄与するものと考えられる。

審査委員一同は、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十分な資格を有するものと判断した。