



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ゲノム解析による膵癌術後予後予測に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	小野, 雅人
Description	配架番号 : 2930
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16554号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95850
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ONO_Masato_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 小 野 雅 人

主査 教授 谷 口 浩 二
審査担当者 副査 教授 小 野 尚 子
副査 教授 武 富 紹 信

学 位 論 文 題 名

ゲノム解析による膵癌術後予後予測に関する研究
(Studies on predicting postoperative prognosis of pancreatic cancer using genomic analysis)

小野雅人氏は膵癌術後検体を使用し次世代シーケンサーを用いて取得したゲノムプロファイルデータ（*TP53* の変異様式（ミスセンス変異とナンセンス変異）と *SMAD4* 変異）と臨床データ（CA19-9、場合により DUPAN2）を組み合わせることで、膵癌術後予後予測スコアを作成し、その有効性を示した。

審査にあたり本研究における意義及び結果解釈、今後の臨床応用に向けた課題・発展性について質疑応答がなされた。

審査にあたり、まず副査の武富教授から①早期再発死亡例との比較について、長期生存例の中でも無再発生存症例に絞る方が明確なのではないか、②*SMAD4* 変異の変異形式について、③c 統計値について、④validation cohort は術後 12～59 か月の間の群も検討した方がよいのではないかと質問があった。申請者は、①化学療法施行の有無が 2 群間に有意差があることから、化学療法が一つの交絡要因であり、現に化学療法の効果により長期生存例もあること、②*SMAD4* 変異形式における差はなかったこと、③c 統計値は ROC 曲線の AUC と同義で 2 群間の識別の程度を表す指標であること、④時間とコスト面で本研究と同様の群の期間で validation を行ったことを回答した。

次に副査の小野教授からは①統計について専門家の意見と工夫した点について、②Kappa 値について、③6 か月以内の現病死についても早期再発死亡例としない理由について、質問があった。申請者は、①統計については専門家の指導を受けていること、工夫点は症例数から術前に測定可能な 2 項目でのロジスティック多変量解析に絞りスコアを作成したこと、その有用性を示すために偶然の一致性を除いた Cohen's kappa を用いたこと、②Cohen's kappa は一緻度を示すスコアであり、0.41～0.60(中等度)、0.61～0.80(かなりの一致)となること、③超早期死亡として、手術時に潜在的転移が存在した可能性や周術期合併症の可能性など、極短期間での現病再発死亡以外の要因を考え、本研究では 6 か月未満を除外した、と回答した。また、①スコア作成には症例数が少ないのではないかと、②学位論文において図の解説が不足している点があること、③CA19-9 を DUPAN2 で補正する点については結果ではなく方法で示した方がよい、④術前画像評価との検討を加えた方がよい、と指摘があった。

最後に主査の谷口教授から①有意差について学位論文と審査において異なる印象を受けたことについて、②p53 染色で野生型が overexpression を呈している症例がある点について、③変異スコアの重みづけについて、④TCGA データにて、*TP53* 野生型の生存曲線と、*SMAD4*

変異を加えての生存曲線について、⑤EUS-FNA での heterogeneity の扱いについて（採取部位により生存予測スコアが高く出してしまう可能性）質問があった。申請者は、①多変量解析では $0.05 < p\text{-value} < 0.20$ の範囲も検討項目としており、有意差はないが傾向はあると考えていることを提示し、②メチル化などによりタンパク発現が欠落し **completely absent** となる例は想定されるが、**overexpression** 症例に関しては不明である、③膵癌診療専門の有識者の意見を参考にしつつ、*SMAD4* 変異ありについて他の重みづけでも試行し、最も有意差のある値を設定した、④*TP53* ミスセンス変異とナンセンス変異に絞っての検討で、TCGA データでは野生型は検討していないこと、*SMAD4* 変異を加えての生存曲線も同様に検討していないが、より有意な差となると想定している、⑤膵癌病変部全てで同様の変異でない可能性はあり、検証には同一膵癌病変の中央部と辺縁部での検討などの研究が必要となり、ctDNA がマーカーとして有用な可能性があるが今後の研究が期待される、と回答した。また、*TP53* について、元々はがん遺伝子として考えられていたことや四量体形成等の研究の変遷や、他のがん抑制遺伝子と異なった側面があるとの助言があった。さらに、最近では病理組織の H&E 画像から変異形式を同定する研究も進んでいるとの示唆があった。

この論文は、膵癌の遺伝子変異形式と予後の関連を免疫染色との相同性も含めて検討されており、予後予測の新たなツールになりうる点について高く評価される。化学療法や ctDNA との関連を探ることで、今後の予後予測に加え治療選択の新たな指標に繋がることが期待される。

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定した。