HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非小細胞肺癌および小細胞肺癌におけるoligometastasisの頻度および予後に与える影響についての検討
Author(s)	森永, 大亮
Description	配架番号：2962
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16652号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16652
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98262
Type	doctoral thesis
File Information	MORINAGA_Daisuke_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　森永 大亮

主査　　教　授　木下 一郎
審査担当者　副査　　准教授　グーダルズィ フーマン
副査　　准教授　中丸 裕爾

学 位 論 文 題 名

非小細胞肺癌および小細胞肺癌における oligometastasis の頻度および予後に与える影響についての検討
(Frequency and Prognostic Impact of Oligometastasis in Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer)

非小細胞肺癌および小細胞肺癌における oligometastasis や oligoprogression の頻度および予後に与える影響については明らかではない。申請者は、非小細胞肺癌の oligoprogression 症例を解析し、既報と同様に 20%程度の頻度で認められること、oligoprogression 症例の中で局所治療の有用性が明確に示される集団は同定されなかったが、RNA シークエンスにより oligoprogression 前後の比較で、細胞外マトリックスやケラチンフラメント関連遺伝子の発現が亢進することを示した。小細胞肺癌においては、最近適応となった免疫チェックポイント阻害薬を投与された症例での初めての検討であり、申請者は、oligometastasis が約 20%、oligoprogression が約 50%の症例で認められること、oligometastasis の症例では非 oligometastasis 症例と比較して予後がよい傾向があることを示し、今後局所治療の追加によるさらなる予後の改善する可能性があると結論した。

審査にあたり、まず副査の中丸准教授から本研究における oligoprogression の定義に関して oligoprogression までの期間に制限を設けていたか質問があり、申請者は昨今の臨床試験では oligoprogression まで 6 か月以上の症例を対象とするなど、一定期間以上の症例とすることでより厳密な oligoprogression 症例が選別する試みがあるが、本検討では制限を設けていなかったと回答した。また、本研究において局所治療群に根治的な局所治療に加えて緩和目的での放射線治療などが含まれている理由について質問があり、申請者は本研究においては症例数が少なく、局所治療群として一括して扱ったと回答した。

副査のグーダルズィ フーマン准教授からは、非小細胞肺がんの研究において対象解析とならなかった非 oligoprogression 症例や oligorecurrence 症例と、oligoprogression 症例

との間で患者背景における差があるか質問があり、申請者は本研究ではそれらの比較は行っておらず、今後の検討課題であると回答した。また、非小細胞肺癌の oligoprogression 症例と小細胞肺癌の oligoprogression 症例で患者背景などを比較検討することの有用性について質問があり、腫瘍の特徴なども大きく異なるため、直接的な比較は難しいが、oligometastasis の理解を深める上で将来的な検討課題となり得ると回答した。

最後に主査の木下教授から、局所治療に緩和的治療を含んでいる点が本研究の限界となっており、根治的治療と区別して解析可能か質問があり、申請者は、次の課題として取り組む意向を示した。また、ドライバー遺伝子変異のなかでも EGFR や ALK 陽性症例の ologometastasis においては、局所治療を追加した上で分子標的治療を継続する治療方針が選択肢となるが、これらの変異陽性例に特有の傾向があったか質問があり、申請者は、EGFR 遺伝子変異陽性症例は全体と同様の傾向を示したこと、ALK 陽性肺癌については症例数が少なく個別での検討はできなかったことを回答した。さらに、RNA シークエンスを実施した検体の多くが oligoprogression 後のものであり、oligoprogression 前の検体は 2 症例のみであることを踏まえ、局所治療が有効と考えられる症例を予測するための戦略について質問があり、申請者は、手術前の検体などを用いた検討などが考えられ、今後の研究として進めたいと述べた。

この論文は、非小細胞肺癌および小細胞肺癌症例におけるリアルワールドデータに基づく oligometastasis の頻度や予後、さらに局所治療追加の意義について包括的な検討を行った点で高く評価され、今後、oligometastasis 症例において局所治療を追加することで予後の改善が得られる症例群を同定する際の基礎的知見を提供するものであると期待される。

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充分な資格を有するものと判定した。