

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 久保田 良政

主査 准教授 神山 俊哉
審査担当者 副査 教授 坂本 直哉
副査 教授 平野 聡
副査 准教授 濱田 淳一

学位論文題名

膵充実性偽乳頭腫瘍における超音波内視鏡下穿刺吸引生検検体と次世代シーケンサーを用いた
CTNNB1 遺伝子変異解析に関する研究
(CTNNB1 mutational analysis of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas using
endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and next-generation deep sequencing)

膵充実性偽乳頭腫瘍（SPN）は稀な膵腫瘍である。 β -catenin 遺伝子である *CTNNB1* の exon3 に変異を認めることが報告されている。本研究では、EUS-FNA 検体を用いた次世代シーケンス（NGS）による変異解析の可否を調べるために、膵疾患 38 症例における *CTNNB1* の exon3 の変異解析を行った。NGS の結果、SPN 全 7 例と膵神経内分泌腫瘍（PNET）1 例に変異を認めた。膵 EUS-FNA 検体を用いた NGS による変異解析が十分に可能であった。

審査にあたり、まず副査の濱田准教授から Direct sequencing での変異検出について、波形上検出可能ではないかとの指摘があり、申請者は拾い上げを解析ソフトにより行ったため、検出不能としたと回答。次に副査の平野教授からは本結果の SPN 診断に対する意義について質問があり、申請者は、典型例では年齢、性別、画像で診断可能であるが、検体量が少ない場合に補助的に有効である可能性と、EUS-FNA 検体と NGS を用いた、変異解析が十分に可能であったことを示したことにも意義があったと回答した。次に副査の坂本教授からは、変異を認めた PNET 症例で β -Catenin 染色が細胞膜に陽性であったことについて質問があり、申請者は E-cadherin により β -Catenin の核への移行が阻害されるとする報告があると回答。それに対し、他の変異により、異常タンパクが元々分解されやすい可能性につきご教授いただいた。主査の神山准教授からは悪性度を鑑別できる変異の候補について質問があった。現在までに候補はないが、今後分子学的に悪性度の診断がつけば、ある程度経過を見ることができると判別でき有用であると回答した。この論文は、EUS-FNA 検体と NGS による変異解析が可能であることを示した点において高く評価され、今後の EUS-FNA による診断の補助や分子学的背景による治療選択が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。