

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 原田 一顕

	主査	教授	山 下 啓 子
審査担当者	副査	教授	畠 山 鎮 次
	副査	教授	武 富 紹 信
	副査	准教授	本 間 明 宏

学位論文題名

大腸癌の原発巣、転移巣及び FOLFOX 療法後の再発巣における体細胞遺伝子変異の比較検討

(Comparative sequence analysis of patient-matched primary colorectal cancer, metastatic, and recurrent metastatic tumors after adjuvant FOLFOX chemotherapy)

申請者らは、大腸がん原発巣、転移巣、術後 FOLFOX 療法後の再発巣組織の遺伝子変異プロファイルを比較し、術後 FOLFOX 療法は遺伝子変異を導入せず、腫瘍間の変異遺伝子の違いは腫瘍内不均一性と治療によるクローン選択に由来する可能性を報告した。

審査にあたり、畠山教授より FOLFOX 療法後に出現した遺伝子変異の意義と、マイクロサテライト不安定性につき質問があり、意義は不明であること、全例マイクロサテライト安定性大腸がんと考えられる旨を回答した。IRB 承認番号を記載するよう指摘があり申請者は記載すると回答した。本間准教授からオキサリプラチンの変異導入が明らかでなかった理由について質問があり、培養細胞実験系と生体内で薬剤濃度に差がある可能性があるかと回答した。山下教授、本間准教授より、本検討では新たな変異を導入することは示せなかったと結論付けるのが妥当と指摘があり、申請者は修正すると回答した。武富教授からは、検討外のゲノム修飾と治療抵抗性の関連につき質問があり、申請者は可能性は否定できないと回答した。転移に関与する遺伝子異常についての質問には、未だ明らかでないと説明した。

山下教授から検討症例の再発時期について質問があり、1 例を除き初診時から転移を有していたと回答した。FOLFOX 療法施行後無再発の症例についても解析し予後との関連についても検討すべきと指摘があり、申請者は無再発の症例が少なく、転帰が不明であったため検討できず、文献的にも遺伝子変異と予後との関連は明らかにされていないと回答した。

本研究は血液検体を利用したより大規模な検討への発展や FOLFOX 療法の薬剤耐性機序と遺伝子変異の関連性解明に寄与することが期待される。

審査員一同は、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。