







## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 594 号	氏 名	藤 島 紀
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	馱 阿 勉 	
	副査氏名	杉 尾 賢 二 	
	副査氏名	河 野 憲 司 	
論文題目 A 17-molecule set as a predictor of complete response to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in esophageal cancer (食道癌に対する術前 DCF 療法の治療効果を予測し得る 17 分子セットの同定)			
論文掲載雑誌名 PLOS ONE			
論文要旨 背景：局所進行食道癌に対する術前化学療法として、Docetaxel、CDDP、5-FU を用いた DCF 療法が有効なものとして期待されており、それは高い病理学的完全奏功 (pCR) 率を示す。pCR を予測できれば、治療戦略として手術侵襲の回避に繋がる可能性があり、その効果予測因子同定の意義は大きい。  材料・方法：2013 年 6 月～2016 年 3 月に、術前 DCF 療法が施行された局所進行食道癌 32 症例を対象とし、術前 DCF 療法前の内視鏡生検組織を用いて DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。手術切除標本の病理組織学的治療効果判定により pCR 群 (9 例) と non-pCR 群 (23 例) に群分けし、2 群間の発現に有意差のある遺伝子を抽出した。その後、分子ネットワーク解析ソフト (KeyMolnet®) を用いた分子ネットワーク解析を行い、癌化学療法関連分子ネットワーク上に発現している分子を pCR 予測分子として抽出した。さらに、新規 7 症例を用いて候補分子の発現傾向の検証も行った。  結果：DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析により、1891 種類の遺伝子が、pCR 群と non-pCR 群 2 群間で、その発現に有意差があるものとして検出された。分子ネットワーク解析(KeyMolnet®)を行った結果、癌化学療法関連分子ネットワーク上に 17 分子 (E2F、TCF、Src、IRF-1、TSase、cyclin B、CDK4、CDKs、caspase-1、VDR、HDAC、MEK、Bax、RUNX1、BLIMP-1、PDGFR、IL-1) が含まれており、これら 17 分子を pCR 予測の候補分子セットとした。Pathway 解析では SMAD、RB/E2F、STAT による転写調節経路が上位であった。新規 7 症例 (pCR 1 例、non-pCR 6 例) を用いた検証では 17 分子のうち 12 分子 (71%) の発現傾向が一致していた。  考察：抽出された 17 分子の中には、5-FU の標的分子である TSase が含まれていた。また、E2F、IRF-1、cyclinB、CDK、HDAC、MEK、Bax、RUNX1 等、食道癌治療の標的となる可能性が報告されている分子が含まれていた。これら既報告の分子が抽出されたことは、本研究データの信憑性の裏付けになると考えられた。一方で、他癌腫において癌化学療法関連遺伝子として報告されている 7 分子が含まれていた (TCF、Src、caspase-1、VDR、BLIMP-1、PDGFR、IL-1)。これらの分子は今後、食道癌化学療法の新規マーカーまたは標的となる可能性がある。  本研究は、網羅的遺伝子発現解析により、局所進行食道癌において、DCF 療法の pCR 群と non-pCR 群間で、遺伝子発現に違いがあることを明らかにしたものであり、特に 17 種類の分子が、pCR 予測因子の候補として挙げられたことは、局所進行食道癌の、新たな治療戦略の確立に寄与する可能性があるものと考えられる。  以上の発表内容を審査委員で合議し、本論文は学位論文に値すると判断した。			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第 594 号	氏 名	藤 島 紀
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	馱 阿 勉	
	副査氏名	杉 尾 賢 二	
	副査氏名	河 野 亨 司	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察等について以下の質疑を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 対象症例に T1b、T2 が含まれているが、”locally advanced” の定義に合うのか。</li> <li>2. 材料について、腫瘍の分化度の違いは考慮しなくてよいのか。</li> <li>3. Non-pCR 群には、効果 0 が 1 例、1a/1b が 14 例、2 が 8 例とあるが、効果 0、1a、1b、2 全体を non-pCR 群としたのか。それは適切か。</li> <li>4. 生検はどの部位から行い、解析に用いた標本の病理検査を行ったかを述べよ。また、標本の癌細胞比率や間質成分との関係性を評価したかどうかを説明せよ。</li> <li>5. 標本の癌細胞比率が解析結果に及ぼす影響をどのように解釈するのか、補正など行ったのかを説明せよ。</li> <li>6. 腫瘍が大きくなるほど genetic heterogeneity は大きくなると考えられるが、T のちがいによる検討をおこなったか。</li> <li>7. 組織学的な治療効果の判定はどのように行ったか（多くの切片を作製して検索したか）。</li> <li>8. 1891 分子のうち、17 分子以外で、化学療法に対する反応に重要なものは無いといえるのか。</li> <li>9. 網羅的解析方法としての KeyMolnet の詳細を説明せよ。また選択した理由とその利点を説明せよ。</li> <li>10. KeyMolnet で抽出された分子は、どのようなカットオフ値で選択されたのかを述べよ。</li> <li>11. Extracted cases と Validation cases は、いずれも retrospective の症例と思われるが、2 つに分けた理由を説明せよ。</li> <li>12. Extracted cases と Validation cases で異なる結果が出ていることについて説明せよ。</li> <li>13. SMAD、E2F、STAT の各々のシグナル経路が関連しているとあるが、その分子の発現の変化は、理論的に説明できるのか。</li> <li>14. 5FU の効果規定因子である TSase が 17 個の予測因子に含まれていることを根拠に、今回の結果に「信憑性」があると述べているが、CDDP と DOC の効果規定因子として知られている分子 (IFITM1、BRCA1 など) は 17 個に含まれていない。このことはどう考えるか。</li> <li>15. 症例の予後について説明せよ。Pathological CR(pCR)の症例の再発の有無を述べよ。pCR 症例に再発があるとすれば、”watch and wait” 理論は成り立つのか。</li> <li>16. 17 分子セットの意義を証明するためにはどのような方法が必要か。また、治療の標的分子になり得るものがあるか。</li> <li>17. 希にだが、原発巣が完全に消失してもリンパ節転移巣は viable という症例があるが、どのように考えるか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。