

審査の結果の要旨

氏名 ラウル ニコラス マテオス ラモス

膵嚢胞性腫瘍（より正確には膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN）は膵がんへと悪性化するリスクが高く、その正確なリスク評価がなるべく患者にとって負担の少ない、簡便な方法で行えることが望ましい。そこで本論文では、40 人の患者膵液から採取した遊離 DNA のエクソーム情報をコンピュータ解析することで、その有効性を検証した研究について報告している。

本論文は 4 章からなる。

第 1 章は背景となる事項について説明している。特に重要な事項は、近年リキッド・バイオプシー (liquid biopsy) と呼ばれる非侵襲性のがんの診断法のもつ可能性について大きな期待がよせられ、盛んに研究されていることである。すなわち、主に患者さんの末梢血中などに存在する遊離(cell free) DNA には、体内のがん細胞由来のものも一部含まれていることがあるので、これを高い冗長性で塩基配列決定する deep sequencing することで検出し、がんの進行度や予後の診断に役立てようという試みがあり、現在その有効性などが膨大なデータで検証されつつある。膵液は、その採取が血液ほどには患者にかける負担が少ないとは言えないものの、膵臓がんのリスクを調べるには、血液に比べてより患部に近いために 予後予測などにより有効である可能性がある。

そこで、論文提出者の共同研究者である理化学研究所の中川英刀博士らのグループは、和歌山医大病院と山梨医大病院の、3 種類の組織学的悪性度に分類される合計 40 名の IPMN 患者から、適切なインフォームドコンセント手続きのもとに膵液（と血液）を採取し、いわゆるエクソームシーケンシングを行った。論文提出者はそのデータ解析を一手に引き受けてきた。使用したサンプルと用いた解析法の詳細は第 2 章にまとめられている。基本的には標準的な方法で、変異解析とコピー数多型 (copy number alteration; CNA) 解析を行っている。しかし、特により安定した結果を得るための不安定データのフィルタリングに関しては、論文提出者独自の試行錯誤が見られる。

第 3 章では解析結果が述べられており、本論文の中心となっている。まず、体細胞変異に関しては、有名な発がんドライバー遺伝子である *KRAS*, *GNAS*, *TP53*, *RNF43* などに多くの変異が認められたが、組織学的悪性度との相関は見られなかった。一方、組織学的悪性度は遺伝子変異量 (mutation burden) と弱いながら正の相関を示した ($r=0.42$)。一方、コピー数多型に関しては、17p13 領域 (*TP53* を含む) のコピー数減少と 7q21 および 8q24 (*MYC* を含む) 領域の増幅を観測した。特に後者の 71q21/8q24 領域の増幅は組織学的悪性度とも相関し、高い悪性度の患者の多くで観察された。

以上のような結果をもとに、第 4 章で議論を行っており、膵液に含まれる DNA から得

られる遺伝子変異量とコピー数多型情報は、臨床的にも有用である可能性があり、今後より詳細なデータでその有用性を検証していく価値があるのではないかと結論している。特に今後は血液データと比べた有用性や、健常人のデータとの比較などをつめていく必要があるものと、評価委員会からも指摘されているが、本研究には尿液を使ったリキッドバイオプシーの可能性を示すパイオニア研究としての価値が委員の間で認められた。

なお、上述のように、本論文で報告されている研究は、理化学研究所の中川英刀博士をはじめとする多数の研究者との共同でなされたものであるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1527 字