

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 内藤 祐志

論 文 題 目

Clinical utility of intraductal carcinoma of the prostate in treatment selection for metastatic hormone - sensitive prostate cancer

(転移性ホルモン感受性前立腺癌の治療選択における intraductal carcinoma of the prostate の有用性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員 加留部 謙之輔

名古屋大学教授

委員 安藤 雄一

名古屋大学教授

委員 近藤 豊

名古屋大学教授

指導教授 赤松 秀輔

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、転移性ホルモン感受性前立腺癌(mHSPC)患者を対象に、診断時病理検体における intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) の有無によって、従来治療に対する新規アンドロゲン受容体標的薬 (ARAT) の上乗せ効果に差異があるのかを検討した。IDC-P 陽性患者では、ARAT 群の生存が従来群に比し有意に良好であった。対照的に、IDC-P 陰性患者では、両群の生存に統計学的有意差を認めなかった。この結果、IDC-P 陽性患者は ARAT 併用による強度の高い一次治療を必要とし、対照的に IDC-P 陰性患者は従来治療で十分な生存利益が得られる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 前立腺癌の発生・進行に関わるドライバー遺伝子として、*AR*、*PTEN*、*TP53*、*RB-1*、*FOXAI*、*SPOP*、*BRCA2* などが同定されているが、東アジア集団と欧米集団ではその頻度に差異が見られる。また、これまでの研究からアジア人と白人のホルモン療法に対する反応の格差は上記ドライバー遺伝子の差異に加え、テストステロン代謝に関わる酵素の一塩基多型にも由来している可能性が示されている。
2. 前立腺癌原発巣を空間的に分離して全ゲノムシーケンスを行った研究から、IDC-P は隣接する浸潤性腺癌と共通した遺伝子変異プロファイルを有することが示されている。いっぽう、原発巣の IDC-P と転移巣のゲノムブレイクポイント領域の類似度は、原発巣の IDC-P を有さない腺癌と転移巣の類似度に比べ高いことが観察されている。以上から IDC-P は隣接腺癌と共通の起源を有し、腫瘍進化の後半でゲノム分岐する過程において発生していると考えられる。
3. 前立腺癌では進行病期であるほど、*AR*、*PTEN*、*TP53*、*RB-1*、*FOXAI*、*BRCA2* などの遺伝子異常が多く観察される。これらの変化は従来のアンドロゲン除去療法への抵抗性や不良な転帰と関係する。そして IDC-P では *PTEN*、*TP53*、*RB-1* のヘテロ接合性の喪失が多く観察される。以上から IDC-P はこれらの遺伝子異常の形態学的な表現型の一つであり、生来アンドロゲン除去に耐えうる細胞を多く含むことが想定される。
4. 前立腺癌の遺伝子異常は宿主内や宿主間の不均一性が高く、治療標的となる異常が検出される割合は 2 割に満たない。肺癌や乳癌に比べるとドライバー遺伝子に基づく治療選択は未だに不十分であり、治療強度を判断する際の簡便な指標となる IDC-P の臨床的意義は大きい。

本研究は本邦の転移性前立腺患者に対する薬物治療を精密化する上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	内藤 祐志
試験担当者	主査 加留部 謙之輔	副査 ₁ 安藤 雄一	
	副査 ₂ 近藤 豊	指導教授 赤松 秀輔	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. アジア人と欧米人の、ホルモン療法に対する反応の差異について2. IDC-Pと、同時に存在する浸潤性腺癌との生物学的差異について3. IDC-Pが既存の治療に抵抗性を示す背景について4. ゲノム医療に対するIDC-Pの位置づけ、意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、泌尿器科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	内藤 祐志
試験担当者	主査 加留部 謙之輔	副査 ₁ 安藤 雄一	
	副査 ₂ 近藤 豊	指導教授 赤松 秀輔	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			