

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山内康平

論 文 題 目

Prediction of Early Recurrence After Curative Resection of
Colorectal Liver Metastasis and Subsequent S-1 Chemotherapy

(大腸癌肝転移切除例に対する S-1 化学療法後の再発予測)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

安藤雄一 


名古屋大学教授

委員

後藤 啓実 

名古屋大学教授

指導教授

柳野正人 

論文審査の結果の要旨

今回、原発性大腸癌の肝転移症例 53 症例に対して、肝切除後の補助療法として S-1 化学療法を行い、早期再発の有無について検討し、その結果から早期再発予測のためのバイオマーカーの探索を行った。同時性・異時性肝転移切除例と血清 CEA 値（カットオフ値 5ng/ml）の高低でわけ早期再発との関連を検討したところ、異時性と血清 CEA 値高値との間に、統計学的有意差が得られた。それらの遺伝子学的特徴を調べると、早期再発群において CYP2C19 と ABCB1 の発現の低下が認められた。しかし CYP2C19 と ABCB1 における大腸癌再発の関連する報告は少なく、引き続きの研究を要する。以上の結果から、異時性肝転移症例のうち、血清 CEA 値が高く、CYP2C19 と ABCB1 の発現が低下しているものには、S-1 化学療法は有効ではない、ということが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 異時性肝切除例では再発期間までの期間が、中央値 212 日（範囲；38～3311 日）とばらつきが多く、単に診断時のタイミングという問題点が残る。また原発巣切除後に補助化学療法が先行して施行されていたのは 18 症例で、いずれもフルオロウラシル系抗がん剤が投与されていた。早期再発は 6 例に認めているが、既治療が何らかの影響を与えていた可能性について、詳細な検討を重ねたい。
2. ABCB1 のメカニズムとして、その発現が高い方が抗がん剤の耐性を獲得することに繋がるが、今回の検討では逆の結果になっている。理由の一つにパラフィン包埋ブロックから cDNA を抽出しての PCR 解析のため、遺伝子に何らかの影響が出た可能性がある。この結果は生物学的特性としてではなく、新規バイオマーカーとして意義であると解釈し、様々な研究とすり合わせて解釈していく必要がある。
3. 今回の研究では、QIAGEN 社の Cancer Drug Resistance に関わる 84 遺伝子が選択・キット化された製品を用いて、かつ同社の Web 上での解析ソフトを用いて検討した。その結果で、Undetermined と発現が確認されなかった遺伝子は除外して検討していたが、CYP2A6 は元より含まれていなかった。
4. 新規抗がん剤の出現や既存の抗がん剤の組み合わせにより、既治療を有した長期生存の担癌患者は増加している。しかし多くの臨床試験が走り出しており、未治療の臨床症例での大規模データは得られにくくなっている。そのため、当研究結果は現在においてまだ役立つレベルではないが、既治療を有した患者でも有効なデータとして生かされる可能性がある。加えて、過去のパラフィン包埋ブロックから検査が施行できることもメリットの一つと考える。

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	※甲第	号	氏名	山内康平
試験担当者	主査	小寺泰弘	安藤雄一	後藤秀典
	指導教授	柳野正人		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 異時性肝転移群において主病変切除後から肝転移切除までの期間の検討、また、それらの既治療の術後補助化学療法についての検討について
2. ABCB1の発現についての解釈について
3. CYP2A6の発現について
4. 現在、大腸癌化学療法において、FOLFOXやカペシタビン治療が主流となっているが、この結果が今後どのように役に立っていくと考えるか。

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、腫瘍外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。