別紙１－１

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　　鈴木　康裕

論　文　題　目

Peripheral blood cell-free DNA is an alternative tumor DNA source reflecting disease status in myelodysplastic syndromes

（末梢血無細胞遊離 DNA は骨髄異形成症候群において病勢を反映する腫瘍由来代替 DNA 源となる）

論文審査担当者

名古屋大学教授
主　査　　委員　松下　正

名古屋大学教授
委員　中村　英男

名古屋大学教授
委員　木村　宏

名古屋大学教授
指導教授　清井　仁

論文審査の結果の要旨

今回、骨髄異形成症候群（MDS）において、33 症例 34 検体について、血漿・血清中に存在する末梢血無細胞遊離 DNA（PBcfDNA）の性状、特性、臨床検査値との関連などの基礎的情報について解析を行い、また、MDS における遺伝子変異解析、病勢進行の検出などにおいて、PBcfDNA が有用であるかどうか検討を行った。その結果、PBcfDNA 濃度は症例ごとに異なり、末梢血芽球数、LDH 値、IPSS 高リスク群と有意な相関を認めた。MDS は無効造血を特徴としており、PBcfDNA がより脆弱な芽球由来である可能性が示唆された。骨髄細胞由来ゲノム DNA において確認された MDS 特有の遺伝子変異が PBcfDNA においても確認され、PBcfDNA が MDS 腫瘍細胞由来の DNA を含むことが示唆された。PBcfDNA を用いた経時的な検討も可能であり、PBcfDNA は MDS 腫瘍細胞由来のゲノム DNA を得るために、より安全で簡便な代替法となり得ることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1．健常人においても、PBcfDNA は検出されるが、今回の検討においては MDS における PBcfDNA 濃度は、健常人コントロールに比べて有意に高いことが示された。炎症や外傷などでも PBcfDNA 濃度が上昇するという報告もある。

2．PBcfDNA は MDS 腫瘍細胞由来のゲノム DNA を得るために、より安全で簡便な代替法となり得る可能性が示唆されたが、その濃度は症例ごとに異なり、特に低リスク群の症例においては濃度が低く遺伝子解析が困難な症例も経験された。DNA の抽出方法のさらなる工夫や解析機器の感度向上については、今後の重要な課題であると考えられた。

3．これまでに主に肺がん、乳がんなどの固形がんの領域において、腫瘍由来の PBcfDNA を用いた研究が進められてきたが、進行期で特定の遺伝子を対象にした検討が多い。血液疾患においても、悪性リンパ腫において代替ゲノム遺伝子源としての検討が進んできている。今後、各分野において診断や病勢進行のバイオマーカーとしての有用性に関する検討が進んでいくものと思われる。

本研究は、MDS において PBcfDNA の臨床的・分子学的な基礎的特徴を検討する上で、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。

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第　　　　　号	氏　名　　　鈴木　康裕
試 験 担 当 者	主　査　松下　正　[illegible]　木村　宏 指導教授　清井　仁	

（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．健常人を含め、担癌患者以外でのPBcfDNAの基礎的情報について
２．MDSにおいてPBcfDNAを用いる問題点について
３．PBcfDNAの他分野での研究状況と臨床応用の可能性について

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、血液・腫瘍内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。