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　荒木　英盛

論　文　題　目

Relationship of Pathologic Factors to Efficacy of Sorafenib Treatment in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma

（転移性淡明腎細胞がんに対する分子標的薬ソラフェニブ治療効果と病理学的因子の関係）

論文審査担当者

主　査　委員　名古屋大学教授　室原豊明

委員　名古屋大学教授　丸山彰一

委員　名古屋大学教授　安藤雄一

指導教授　名古屋大学教授　後藤百万

別紙１－２

論文審査の結果の要旨

今回、腎細胞がんの多様な５つの病理学的因子(核異型度、肉腫様変化、発育様式、腫瘍壊死、脈管浸潤)が、新規分子標的治療薬ソラフェニブの治療効果との関連性の検討を行った。先行した腎摘除によって病理組織学的検討が可能な４９例の淡明腎細胞がん患者を後ろ向き研究で解析をおこなった。各々の肉腫様成分、発育様式の違い、脈管浸潤の有無・腫瘍壊死の有無によって、腫瘍の縮小率と治療効果に有意差を認めた。多変量解析では発育様式のみが独立した無増悪生存の予後予測因子となった。
この結果、浸潤型発育様式が治療効果不良の予測因子であ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．海外の大規模臨床第三相試験において、血中 VEGF 濃度について検討されている。腎癌の予後不良症例ほど血中 VEGF 濃度は高い傾向であった。しかし、血中 VEGF 濃度を 131pg/mL を境に高い群と低い群との別けた治療群の比較では、血中 VEGF 濃度の高い群に治療の有益性があると報告している。

２．今回の研究では、無増悪生存率において発育様式（拡張型／浸潤型）の違いが抗腫瘍効果の観点から強い予測因子となった。しかしながら、本治療は完全寛解の達成が稀であって投薬を中止すると急速な再増悪を招くことや重篤な有害事象が比較的多いため、抗腫瘍効果が得られた症例群も生存率の延長までは達し得なかったと考える。

３．ソラフェニブは VEGF 阻害剤であり血管新生を抑制するといわれているが、腫瘍に局在する血管を硝子化し閉塞させることで虚血性変化を起こす機序も確認されている。浸潤型腎細胞がんの病理学的形態は、放射状に増殖し腫瘍辺縁に正常腎組織が存在する形態であるが、腫瘍間の間に介在する血管が乏しいことも特徴である。標的とする血管は少ない腫瘍では期待するほどの効果が得られないと推測される。

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。

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第　　号	氏　名　荒木　英盛
試験担当者	主　査　室原豊明　丸山彰一　安藤雄一 指導教授　後藤百万	

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．血中VEGF濃度によるソラフェニブ治療効果の差異について
2．生存率の多変量解析において有意差が生じない理由について
3．治療効果が不良な浸潤型発育様式の組織学的病態について

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、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。

別紙３

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　荒木　英盛
学　力　審　査 担　　当　　者	主　査　宮原豊明　石山彰一　安藤雄一 指導教授　後藤百万	

（学力審査の結果の要旨）

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。