

論文審査の要旨

報告番号	総研第 567 号	学位申請者	林 直樹
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	学位 博士(医学)
	副査	郡山 千早	副査 大脇 哲洋
	副査	上野 真一	副査 奥野 浩行

A clinical trial of somatic and germline analyses for healthy longevity in a postoperative cancer patient (術後癌患者における健康寿命を目的として体細胞変異や生殖細胞変異を解析する臨床試験)

治療法が進歩した近年においても、十分な治療効果を得られない症例や、治療に伴う有害事象の管理に難渋することが経験される。申請者らは yahoo 株式会社と共同し、術後癌患者における切除癌原発巣の体細胞変異や患者自身の生殖細胞変異の解析により癌患者の健康寿命を改善し得るか検討する観察研究を開始しており、今回第1号症例である直腸癌患者において詳細に検討し、以下の点を明らかにした。

1. 体質に関する Single nucleotide polymorphism(SNP)145 項目中、評価対象となったのは 59 項目で、そのうち患者本人に合致すると判断したものは 40 項目(67.8%)であった。
2. 患者に使用された薬物の代謝酵素(CYP2C9)や薬物トランスポーター(SLC22A1)に関連する SNP の遺伝子型はいずれも一般的にみられるものであり、薬物代謝の観点からの有害事象発生リスクは一般的と考えられるが、末梢動脈疾患リスクが高く、ベバシズマブによる高血圧は発症しやすい遺伝子型を有していたと考えられる。
3. 疾患発症の高リスク(risk rate \geq 1.2)に 10 疾患、平均リスク(risk rate=0.80~1.19)に 38 疾患、低リスクに 9 疾患が該当した。高リスク疾患で実際に発症した『加齢黄斑変性』は、risk rate が 2.89 と高い SNP を有していた。また、脾梗塞発症の背景に『末梢動脈疾患』が考えられた。
4. 検出された体細胞変異のうち、有意な変異は 129 変異で、癌との関連が深い変異かつシグナル伝達経路に関わる変異として BRAF(N581S)、PIK3CA(K11E と H1047R)、SMAD4(R361C)が挙げられ、これらが治療標的として考えられた。本症例で病理学的完全奏功となった背景には、PIK3CA の変異により産生が増加していた VEGF に対してベバシズマブが有効であったからと考えられた。
5. 本研究の Whole exome sequencing(WES)では、術後に他施設で確認された KRAS 変異は検出されなかった。原因として、腫瘍内不均一性、正常大腸組織を正常サンプルとして使用したこと、腫瘍サンプルの採取法または DNA の抽出手技等が考えられた。

本研究報告は一つの症例に対して germline mutation と somatic mutation を解析し、細かく検討したものである。今後多くの症例の情報を集積することで、癌患者の Quality of Life の向上や、腫瘍特異性および患者固有のリスクに考慮したオーダーメイド治療提供の可能性が示唆されている。その一方で、解釈方法や時間・コストなど、実用化に向けて検討しなければならない問題はあり、申請者自身も認識できている。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。