

## 最終試験の結果の要旨

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
<p>主査および副査の5名は、令和2年6月12日、学位申請者 林 直樹 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 遺伝子多型について、今回評価した項目は複数の SNP で評価したのか。  (回答) 各項目において1つの性質に対して単一の SNP で規定している。一つの項目に異なる性質の複数の SNP が見られた場合は評価対象外とした。</p> <p>質問2) 本研究ではどのくらいのコストや期間がかかったか。かかりつけ医にとっても使えるレベルにするための展望はあるか。  (回答) 唾液の多型解析に1か月、組織の Whole exome sequencing(WES)に2か月程度要した。さらに内容を検証するのに要した期間も含めると半年程を要した。情報集積して体細胞変異についてはパネル化すれば、解析と結果の提示に要する期間やコストの削減にもつながると考える。</p> <p>質問3) WES で KRAS 変異がみられなかった理由の一つとして、正常大腸組織を使用したことを挙げていたが、どういう意味なのか。  (回答) 変異 call の際に正常大腸の配列と癌の配列とを比較して call されるようになっており、正常大腸組織に KRAS 変異があった場合に出力される結果をみると変異が検出されないため。</p> <p>質問4) Dual genomic analyses となっているが、一般的にみられる方法論なのか。  (回答) 一般的な用語ではない。遺伝子多型解析と体細胞変異解析の2つの手法を用いて総合的に患者の健康管理を行うことを目的としているため、このような名称を用いた。</p> <p>質問5) 合併症や有害事象について添付文書などに記載されていないことも想定しているのか。  (回答) 予想し得ない有害事象の出現についても予測できるのではないかと考えている。</p> <p>質問6) 縫合不全の症例の多型情報が集まれば、縫合不全の原因になる多型を明らかにできるか。  (回答) 多くの症例情報を集積することにより、合併症を考慮した術式の検討も可能になると考える。</p> <p>質問7) yahoo の多型情報の解釈について新しい知見が得られた場合、新しい情報を提供していくのか。  (回答) 新しい知見が得られれば随時更新されていくことになっている。</p> <p>質問8) 加齢黄斑変性症について yahoo の解釈と異なる方法をとったのはなぜか。  (回答) yahoo が提示しているリスク比の積という解釈方法が正しいという明確な根拠はなく、患者の実際とも合わないと考えられたため。今後の情報集積により解釈法が改善されると考える。</p> <p>質問9) 術後患者であれば、疾患特異的あるいは治療特異的な SNP について検討すべきではないか。StageIVの大腸癌の予後も考えると意義があるのか疑問。  (回答) 疾患とは直接関係のない重大な事象が生じることもあるため、予想し得ない範囲のことも含めて解析することに意義があると考えた。</p>			

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 0) 遺伝性疾患のリスクがわかったときの遺伝カウンセリングなどの体制はとられていたのか。

(回答) 患者の希望に応じて遺伝カウンセリングに対応できるよう体制はとっていた。

質問 1 1) 治療前の検査では KRAS 変異が codon12 に確認されていたのに、今回の研究で WES による変異が検出されなかった。解析法や検体の取り扱いに問題があった可能性はないか。

(回答) 検体の取り扱いについて問題があった可能性は否定できない。

質問 1 2) 今回みつかった BRAF の N581S 変異だが、失活するタイプの変異ではないのか。

(回答) 今回参考にした文献で確認した限りでは中等度活性化する変異であった。

質問 1 3) Table 3 のリスクのグループ分けについては、yahoo の提示する疾患のリスク比だけで行ったのか。慢性疾患は、環境要因も含めるべきではないか。

(回答) リスク分類は yahoo の提示する疾患リスク比のみで行った。遺伝子多型情報でのリスク分類に基づいて、どのような環境要因に注意すべきか情報提供を行うことを想定している。

質問 1 4) 薬物代謝の多型結果は特別に出してもらったものか。

(回答) 依頼して特別に遺伝子型の情報を提示してもらったものである。

質問 1 5) ベバシズマブは加齢黄斑変性への効果が期待できるという報告があるが、本人の視覚に関してなにか変化はあったか。

(回答) 加齢黄斑変性はすでに治療されており、今回の治療後に視覚への変化はみられなかった。

質問 1 6) Table1 について fit か not fit かどうかを判定したのは誰か。

(回答) 確認すべき項目が明らかになってから、申請者の林自身が本人に問診や計測を行い判定した。

質問 1 7) 治療後の癌患者の健康寿命に寄与するものは何か。

(回答) 一番大きな影響を与えるのは、再発時の治療に関連して起こる有害事象と考える。有害事象などを予測することで治療内容にもフィードバックし、健康寿命に寄与できると考える。

質問 1 8) 副作用の Grade について日常生活に支障をきたす目安はあるのか。

(回答) 自覚的有害事象についていえば Grade3 以上であり、客観的評価としてこの Grade に達しないことが目標。しかし、QOL の低下についての感じ方は患者個人で異なり、検討が必要と考える。

質問 1 9) 高齢者の場合、術後にうつや認知症になりやすいという報告はあるのか。

(回答) 認知症の発症のしやすさに関しては把握できていない。重要な問題であり、今後学習する。

質問 2 0) 日本人の体質 SNPs は地域性があり、考慮されるべき問題であるが、yahoo の解釈のベースになっている 1 万人の集団について地域性の情報はあるのか。

(回答) 地域性に関する情報は提示されていない。

質問 2 1) 加齢黄斑変性の 4 つの SNPs、同じ遺伝子に関するものか、異なる遺伝子なのか。

(回答) 2 つは同じ遺伝子で、残りの 2 つはそれぞれ異なる遺伝子である。

質問 2 2) SNPs はあくまで疾患感受性を示すものであり、環境要因に対する生体反応の個人差とみるが、今回提示された動脈硬化についての環境要因はなかったか。元々の血圧はどうだったか。

(回答) アバスチンを含めた抗癌剤治療が行われる前に高血圧はみられなかった。

耐糖能異常や脂質代謝異常、肥満もなく、過去に喫煙歴・飲酒歴はあるがやめていた。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。