

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

末永 大介

主論文の題目
および

掲載誌・審査委員名

題目 胆管狭窄の良悪性診断における胆汁 DNA を用いた遺伝子解析の検討

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 印刷中

主査 鈴木 登

副査 太田 智彦

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値]

胆道癌や膵癌は高率に胆道狭窄をきたす。胆道狭窄の原因の探索には胆汁細胞診や胆道擦過細胞診が行われるがその正診率は高くない。これまでに学位申請者の所属する研究室では BarH-like2 homeobox protein (BARHL2), cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), MINT25, SRY-Box17 (SOX17), miR-34b/c 遺伝子の DNA メチル化が胃癌診断のマーカーとなりうることを報告している。そこで学位申請者はこれら遺伝子の DNA メチル化が悪性胆道狭窄のバイオマーカーとして有用であるか検討した。本研究は本学生命倫理委員会(承認 3646 号[遺 196])の承認を得て実施された。検討した中で CDKN2A, MINT25, SOX17, miR-34b/c 遺伝子の DNA メチル化は悪性疾患と非悪性疾患である総胆管結石症例で有意差を認めなかった。一方、BARHL2 遺伝子のメチル化は悪性疾患で有意に高値であった。ROC 曲線解析では AUC 0.95556 と診断能は高く、BARHL2 遺伝子メチル化レベルによる悪性疾患(胆道癌や膵癌)の診断能は感度 88%、特異度 100%であった。この成績は BARHL2 遺伝子メチル化レベルが胆道癌や膵癌の補助診断マーカーとして有用であることを示した初めての報告である。今後、胆道癌や膵癌の補助診断マーカーとして臨床応用に向けた更なる症例の積み重ねが待たれる臨床的価値の高い論文である。

[審査概要] 平成 30 年 12 月 11 日に主査、副査合わせて 3 名により教育棟 5 階セミナー室 6 で審査会が開催された。冒頭の 20 分程度の PC を用いたプレゼンテーション後に 30 分程度で質疑が行われた。使用したスライド原稿は事前に十分準備をしたことをうかがわせ極めて分かりやすい発表だった。その中で、検討した症例が少ない事、BARHL2 遺伝子を選択した理由、臨床応用に向けて克服すべき問題点、より簡便なサンプル採取法、などの多彩な質問に的確に対応していた。なかでも画像診断上、膵癌との鑑別が難しい腫瘍形成性膵炎での応用が期待された。今後の研究の展望を明示してさらに実地臨床への応用に対する熱意を感じさせられた。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 英語に関しては引用文献の一つを指定して、音読と英文和訳を行ったが良好であり十分な英文読解能力を持つことが示された。オリジナリティの高い論文を作成しており研究能力と専門的学識を十分兼ね備えており、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚で、さらに礼儀正しかった。

総合的に学位授与に値する人物と判断した。