

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

中野(原) 万理

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 A Genome-Wide Association Study Identifies Five Novel Genetic Markers for Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in Japanese Population. (ゲノムワイド関連解析による日本人集団における新たなトラスツズマブ心毒性マーカー遺伝子の同定)

掲載誌 Biological and Pharmaceutical Bulletin 2019; 42: 2045-2053

主査 熊井 俊夫

副査 太田 智彦

副査 木田 圭亮

[論文の要旨・価値] トラスツズマブは epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 陽性の乳癌、胃癌患者に用いられる分子標的治療薬である。トラスツズマブは副作用として心毒性が報告されているが、その機序は不明である。今回、トラスツズマブ治療を受けた日本人を対象にゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、心毒性を予測する遺伝的バイオマーカーの同定を試みた。トラスツズマブ治療を受けた心毒性陽性 11 症例、心毒性陰性 257 症例を対象として GWAS を行った。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認番号 3784 (遺 205)) の承認を受けている。GWAS、および GWAS で有意水準上位だった 100 SNPs による replication study (心毒性陽性 14 症例、心毒性陰性 199 症例) でも有意水準を満たす SNP は認められなかった。しかし replication study で $p < 0.1$ を示した 16 SNP について再解析を行った結果、9 SNPs が強い関連を示すことが示された。このうち回帰分析の結果 (rs9316695, rs28415722, rs7406710, rs11932853, rs8032978) の SNPs が独立したトラスツズマブ心毒性予測因子であることが示された。さらにこの SNPs をスコア化した結果、スコアが 5 点以上を示す群で有意にトラスツズマブによる心毒性発症率が高いことが示された。今回の結果は日本人で初めてトラスツズマブによる心毒性関連マーカーを明らかにし、学術的価値が高いと判断した。

[審査概要] 審査は主査、副査および 1 名の陪席のもと行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかでは 1. 心臓での HER2 の役割は、2. GWAS でのアルゴリズムの方法、3. 各検体でトラスツズマブの投与量、期間が均一か、4. 実臨床にこの結果を役立てるにはどのようにしたら良いか、など多岐にわたる質問が出され、申請者は的確に回答した。

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] 大変わかりやすく練られた構成の発表であった。申請者は本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。質疑応答も専門領域だけでなく周辺領域についても的確に回答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し、十分な語学力を有すると判断した。