

氏名	赤穂 宗一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 6 7 3 号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Utility of Serum DNA as a Marker for KRAS Mutations in Pancreatic Cancer Tissue (膵臓癌組織中のKRAS変異探索における血清DNAの有効性)
--------	--

論文審査委員	教授 藤原俊義	教授 八木孝仁	准教授 大内田 守
--------	---------	---------	-----------

### 学位論文内容の要旨

末梢血や尿などの体液中に存在する癌由来遺伝子を検出するリキッドバイオプシーが近年注目されている。末梢血を検体とする場合、一般的に血漿が使用されている。しかしながら、血清と血漿において検体としての有用性を比較した報告はない。そこで、我々は同一膵癌患者より血清・血漿中における KRAS 変異をドロプレットデジタル PCR により検出し比較検討した。

治療前の膵癌患者 40 名より血清・血漿を採取し各々より DNA を抽出した。ドロップレットデジタル PCR で KRAS 変異のうち G12D、G12V、G12R の有無を解析した。組織では 93%の症例で 3 種類の KRAS 変異のうち少なくとも 1 種類を有していた。血清・血漿では両者ともに 48%の症例で KRAS 変異を検出した。最も頻度の高い変異は G12D が最も高く、それに続き G12V が高かった。

G12D は全生存期間に寄与しなかったが、G12V が血清中もしくは血漿中に存在する症例では全生存期間が有意に短かった ( $P < 0.01$ )。KRAS 変異のうち G12V は膵癌の予後指標となる可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、難治がんである膵臓癌患者から採取した血液からドロップレット・デジタル PCR を用いて KRAS 遺伝子変異を検出し、その検出感度や予後との相関を検討した後方視的な探索研究である。

膵臓癌組織では 93%の症例で G12D、G12V、G12R の 3 種のうち少なくとも 1 種の変異を有していたが、血液サンプルとしてよく用いられる血漿と比較して血清でも血漿と同等の 48%の症例で変異が検出された。また、G12V の変異が血清中あるいは血漿中に存在する症例では、全生存期間が有意に短いことが明らかとなった。

本研究は、KRAS の G12V 変異が膵癌の予後指標となる可能性を示しており、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。