

氏名	渡邊 めぐみ
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 5873 号
学位授与の日付	平成31年3月25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	Integrated fluorescent cytology with nano-biologics for peritoneally disseminated gastric cancer patients (胃癌腹膜播種に対するナノバイオ医薬品を用いた蛍光細胞診)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 八木孝仁 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

胃癌において、腹水細胞診陽性患者では再発リスクが高くなるが、腹水細胞診陽性患者の中でも、急速に再発し病勢が進行する症例もあれば、既存の化学療法により比較的長期の予後を得られる症例も存在する。このように、症例ごとに腹腔内遊離胃癌細胞の生物学的悪性度が異なるため、より強力な治療が必要な患者の選別や、個別化治療のための検討が困難になっている。

今回我々は、テロメラーゼ活性依存的に増殖し、GFPを発現するアデノウイルス、テロメスキャンを用いて、細胞診陽性患者の中の生物学的悪性度の高いグループを同定する方法を確立した。テロメスキャン陽性細胞が発する蛍光はマイクロプレートリーダーにより定量化が可能であった。68人の胃癌患者から得た腹腔洗浄液をテロメスキャンで解析し、テロメスキャン陽性となる症例は予後不良であることを見出した。21例の細胞診陽性患者では、テロメスキャン陽性症例の生存期間中央値(235日)は、テロメスキャン陰性症例の生存期間中央値(671日)より、有意に短かった($p=0.0062$)。

今回確立した、蛍光ウイルスによる細胞診は、胃癌患者の腹腔洗浄液中の生物学的悪性度の高い胃癌細胞を検出することができ、治療を選択するための患者の層別化のみならず、播種細胞の遺伝子プロファイル解析に基づいた個別化治療にも寄与するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、胃癌患者の腹腔内洗浄液からテロメスキャン陽性細胞が検出できるかどうか、またテロメスキャンによる細胞診が胃癌予後評価に有用かどうかを検証する目的で行われた。

green fluorescent protein (GFP 蛋白) を発現するアデノウイルスを感染させたテロメスキャンによって腹腔内洗浄液中に多数の正常細胞が存在していても癌細胞だけを可視化し定量することが可能であることを示した。また、免疫組織学的検索を加えることによって EMT の段階にある細胞の識別も可能であることを示した。さらに、68人の胃癌患者から得た腹腔内洗浄液をテロメスキャンで解析し、テロメスキャン陽性となる症例は予後不良であることを見出した。テロメスキャンを用いた細胞診により、胃癌患者の腹腔内洗浄液の検索から細胞学的悪性度の高い胃癌細胞を検出することができ、治療選択にあたって患者の層別化と個別化治療が行えるようになる可能性を示した価値ある研究である。

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。