

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「食道癌における CE-TOFMS を用いたメタボローム解析」

学位申請者 徳永 正則

本論文は、食道癌における代謝プロファイルをキャピラリー電気泳動質量分析法という新たな技術を用いたメタボローム解析を行い、食道癌において解糖系の活性化と TCA 回路の不活性化、さらに組織深達度の進んだ症例群でその傾向が顕著であることを見出し、食道癌は進行の程度により代謝プロファイルが異なることを明らかにした論文である。

食道癌は予後不良な癌腫の一つであり、消化器外科医である学位申請者は、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクスのほかにメタボロミクス解析を加えることが必要と着想した。対象は 2012 年から 2013 年までの食道癌切除症例 35 例の食道腫瘍組織と非腫瘍組織を用いて、キャピラリー電気泳動質量分析法による代謝物質およそ 100 物質を用いての網羅的解析を行った。抽出された代謝物質濃度は代謝経路図にプロットし可視化し、腫瘍組織と非腫瘍組織の比較、組織深達度の違い (pT1-2 vs. pT3-4) による比較、リンパ節転移の有無による比較を行った。腫瘍組織において解糖系の活性化と TCA 回路の不活性化 (Warburg 効果) を確認した。組織深達度の進行した症例群でクエン酸、イソクエン酸、リンゴ酸等の濃度低下、ヌクレオチド濃度低下を認め、より低酸素状態であることを反映するプロファイルを見出した。

キャピラリー電気泳動質量分析法という新たなメタボローム解析法を用いたこと、食道癌における代謝プロファイルを明らかにしたことは今後の食道癌の基礎的研究、さらに治療応用に期待できるものである。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 術前化学療法施行例ではその治療効果によって代謝プロファイルに差は認められたか
- 2) 腫瘍組織で解糖系が活性化されているという事実は、同様の症例で PET-CT でも糖代謝の活性化は確認できたのか、それに関連した文献的報告はあるのか
- 3) 原発巣と転移巣での代謝プロファイルに差を認めるのか
- 4) いわゆる Warburg 効果により TCA 回路が止まった場合にクエン酸、イソクエン酸等の TCA 回路の上流物質が低下するメカニズムについての解釈
- 5) メタボローム解析における多変量解析の統計学的問題点と解決方法について
- 6) この研究成果から今後の臨床応用をどのように考えるか

これらの質問に対して、学位申請者は、術前治療の有無による代謝プロファイルに大きな違いを認めなかったこと、グルコースの取り込み、PET の取り込みと相関する可能性があること、転移巣の検討は今後の課題であるが代謝物質のうちヌクレオチドや TCA サイクルの上流物質の濃度が低いことは T 因子が大きいことと N 因子が陽性となることと関連していたことからこれらの濃度を測定することにより進行度診断も含めた悪性度診断に応用可能になる、ことを述べるなど、自らの研究成果と文献的考察を含めて適確に回答し、本論文が食道癌の代謝の理解およびその将来的な臨床応用において、有用かつ価値あるものであることを示した。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 徳永 正則は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	中村 直哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	竹腰 進	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	松嶋 成志	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	小澤 壯治	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	宮嶋 哲	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）