

氏 名	河原 聡一郎
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 6702 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 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	Accuracy of Endoscopic Transpapillary Gallbladder Drainage with Liquid-Based Cytology for Gallbladder Disease (胆嚢疾患に対して液状化細胞診を用いた経乳頭的胆嚢ドレナージ術の診断についての検討)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 松川昭博 教授 八木孝仁

学位論文内容の要旨

当研究室は、乳癌における抗 HER2 療法の中心的役割を担う Trastuzumab の耐性機序に tyrosine protein Src family のひとつである *YES1* 遺伝子増幅が関与することを報告してきた。本研究は Trastuzumab 耐性後 2 次治療に使用される Trastuzumab-emtansine (T-DM1) に着目し、Trastuzumab 耐性株からさらに T-DM1 耐性株を樹立し耐性機序解明を試みた。

その結果、Trastuzumab 耐性獲得後の T-DM1 耐性に *YES1* 遺伝子増幅がより顕著となり、そのため *YES1* の knockdown や Src 阻害剤との併用効果が Trastuzumab 耐性後より高まったことが示された。これらより、抗 HER2 療法において主軸となる Trastuzumab の耐性機序を阻害し続けることが後治療の耐性克服にも重要であることが示唆された。

本研究から得られた知見は、現在研究開発がめざましい抗 HER2 療法の発展に寄与する可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、悪性か良性か鑑別診断が困難な胆嚢病変に対して、経乳頭的胆嚢ドレナージ術 (ETGD) による液状化細胞診 (Liquid-based cytology; LBC) の有用性を検討した多施設の前方視的観察臨床研究である。

胆嚢病変の診断目的で ETGD が予定されている患者 35 例を対象として、内視鏡にて経乳頭的に胆嚢内あるいは胆管内に経鼻カテーテルを留置し、内視鏡直後に 1 回、病室にて 4 回以上、計 5 回以上の胆汁を採取した。胆汁を用いて LBC を行い、主要評価項目として診断能、副次評価項目としてカテーテル挿入成功率、合併症率などを検討した。診断能として感度、特異度、診断率は全症例で 78.9%、100%、88.6%であったが、胆嚢内にカテーテルが留置できた症例では 87.5%、100%、93.3%であった。合併症としては軽度の膵炎 1 例、閉塞性黄疸 2 例のみで、ETGD は安全で有用な診断法であることが明らかとなった。

委員からは後方視的な既報の手技との違いが問われたが、LBC を用いたことが新しいとの回答であった。また、診断能が下がる胆管内へのカテーテル留置への対応について聞かれ、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) などを併用するとの回答であった。

本研究は、鑑別診断が困難な胆嚢病変を有する症例に対して、経乳頭的胆嚢ドレナージ術 (ETGD) による液状化細胞診 (LBC) が有用であることを明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。