学位授与番号：甲1041号

氏名：千葉 允文

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成29年5月10日

学位論文名：
Novel Quantitative Analysis of S100P Protein Combined with Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma

学位論文名（翻訳）：
（超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診を組み合わせた膵癌診断におけるS100Pタンパクの新しい定量解析法）

学位審査委員長：教授 矢永勝彦

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 岡本友好
論文要旨

【背景と目的】膵癌に対する術前もしくは化学療法前の超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診(Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration; EUS-FNA)の役割は、益々重要視されて来ている。しかし EUS-FNA 下で採取される検体は、しばしば微量であり、細胞破砕、変成、他の組織片や血液などの異物混入も加わり、病理診断に苦慮する事が少なくない。そこで本研究では、EUS-FNA の限界を補完するため、膵癌細胞に特異的に発現している S100Pタンパクを標的とした定量測定装置を開発し、EUS-FNAとの組み合わせ診断能を実臨床で検証した。

【方法】S100Pタンパクに対する高感度ELISA装置を開発した後、各種細胞株によるex vivo実験と担癌マウスモデルからFNA針で採取した検体を用いたin vivoの検証実験をそれぞれ施行した。それらの有効性を検証した後、腫瘍を呈し膵癌が疑われ、治療前診断のためEUS-FNAを施行された前向き連続27症例を本臨床試験に組み入れた。そして本診断装置とEUS-FNAを組み合わせた膵癌診断能を評価した。

【結果】本測定装置を用いたEUS-FNA検体のS100P発現量は、膵癌群が非膵癌群に比べ有意に上昇していた(p<0.04)。ROC解析よりcut-off値を99.8mg/mlに設定したところ、EUS-FNAと組み合わせた本測定装置の膵癌診断能はそれぞれ、感度94.4%（95%信頼区間[CI], 75.7%-99.1%）、特異度88.9%(95%CI, 51.8%-99.7%), 陽性的中率94.4%(95%CI, 72.7%-99.9%), 陰性的中率88.9%(95%CI, 51.8%-99.7%), 正診率92.6%（95%CI, 75.7%-99.1%), 曲線下面積0.92(95%CI, 0.79-1.00)であった。

【結語】EUS-FNA検体を用いたS100Pタンパクに対する新しい定量解析装置を開発した。EUS-FNA診断と組み合わせた場合、膵癌診断に非常に有用であると考えられた。
学位論文審査の結果の要旨

千葉恵文（まさふみ）氏の大学院博士課程の学位請求論文は主論文1編1冊よりなり、主論文は“Novel Quantitative Analysis of S100P Protein Combined with Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma”（超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診を組み合わせた膵癌診断におけるS100Pタンパクの新しい定量解析法）と題するもので、本年のOncology Reports誌（Impact factor 2.486）に掲載されています。指導教授は消化器内科学の猿田雅之教授です。

平成29年4月3日に指導教授の猿田雅之ご臨席の下、馬目佳信教授、岡本友好教授と共に公開審査会を開催いたしました。

各審査委員より質問として、S100Pタンパクの膵癌における役割は何か、S100Pタンパクに着目した理由は何か、採取検体の体積の測定法、複数のターゲットタンパクによる更なる感度上昇の可能性、採取部位の工夫、正常膵でのデータの有無、本法によりFNAの穿刺回数を減らせるのか、複数回の穿刺の場合のデータのばらつきはないか、普及に向けての問題点など、多くの質問がなされましたが、千葉氏は適切に回答しました。
した。なお, thesis の本文に文字化けが認められましたが、千葉氏は後日それに的確に対応して thesis の変更を行いました。

以上、馬目、岡本両教授と慎重審議の結果、本委員会としては学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。