

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 井上 由佳

〔題名〕

(切除不能進行再発大腸癌におけるセツキシマブ療法に対する
治療効果予測因子としてのFc γ RとEGFRの遺伝子多型の有用性についての検討)

〔要旨〕

【目的】セツキシマブはKRAS野生型の切除不能進行大腸癌に対する治療薬である。セツキシマブの細胞傷害の機序として、Epidermal growth factor receptor (EGFR)シグナル伝達経路の阻害を介する直接的効果に加え、IgG1抗体であるセツキシマブには抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) を介する抗腫瘍メカニズムが関与しているとの報告がなされている。我々は、切除不能進行大腸癌に対する2次治療としてのセツキシマブとFOLFIRI併用療法に関する臨床試験 (FLIER試験) において、その治療効果とFc gamma receptors (Fc γ R)とEGFRの遺伝子多型との関連について検討を行った。

【対象と方法】FLIER試験登録症例のうちKRAS (CD12, 13)およびBRAF野生型の57症例を対象とした。宿主遺伝子多型として、Fc γ RIIa (H131R)、Fc γ RIIIa (V158F)、EGFR (R521K)、EGFR intron1 CAリピートを解析し、response rate (RR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS)との関連をそれぞれ検討した。

【結果】EGFR CAリピート ≥ 36 が ≤ 35 よりもOSを延長する傾向を認めた (600 vs. 483 days; $P=0.051$)。また、Fc γ Rのhaplotype解析では131H-158Vのalleleにおいて奏効率が有意に低く ($P=0.018$; Fisher's exact test)、diplotype解析においてもHVのalleleをもつ症例で奏効率が有意に低かった ($P=0.038$; Trend test)。Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa, EGFR (R521K), EGFRイントロン1 CAリピートと奏効率、PFSに相関は認めなかった。

【結語】今回の検討では、Fc γ RsとEGFR CAリピートが切除不能進行大腸癌に対するセツキシマブとFOLFIRI併用療法の治療効果予測因子に成りうる可能性が示唆された。しかしながら、これらの結果は、これまでに報告されている結果とは異なるものであり、これを確証するためには更なる検討が必要と考える。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1386 号	氏 名	井上 由佳
論文審査担当者	主査教授	大賀 正一	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井 功	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 切除不能進行再発大腸癌におけるセツキシマブ療法に対する治療効果予測因子としての Fc γ R と EGFR の遺伝子多型の有用性についての検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Fc γ R and EGFR Polymorphisms as Predictive Markers of Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer. (切除不能進行再発大腸癌におけるセツキシマブ療法に対する治療効果予測因子としての Fc γ R と EGFR の遺伝子多型の有用性についての検討) 掲載雑誌名 Molecular diagnosis & therapy. 第 18 巻 第 5 号 P. 541~8 (2014 年 11 月 掲載 掲載予定)			
(論文審査の要旨) 【目的】セツキシマブは KRAS 野生型の切除不能進行大腸癌に対する治療薬である。セツキシマブの細胞傷害の機序として、Epidermal growth factor receptor (EGFR)シグナル伝達経路の障害を介する直接的効果に加え、IgG1 抗体であるセツキシマブには抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) を介する抗腫瘍メカニズムが関与しているとの報告がなされている。我々は、切除不能進行大腸癌に対する 2 次治療としてのセツキシマブと FOLFIRI 併用療法に関する臨床試験 (FLIER 試験) において、その治療効果と Fc gamma receptors (Fc γ R) と EGFR の遺伝子多型との関連について検討を行った。 【対象と方法】FLIER 試験登録症例のうち KRAS (CD12,13) および BRAF 野生型の 57 症例を対象とした。宿主遺伝子多型として、Fc γ R IIa (H131R)、Fc γ R IIIa (V158F)、EGFR (R521K)、EGFR intron1 CA リピートを解析し、response rate (RR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) との関連をそれぞれ検討した。 【結果】EGFR CA リピート ≥ 36 が ≤ 35 よりも OS を延長する傾向を認めた (600 vs. 483 days; P=0.051)。また、Fc γ R の haplotype 解析では 131H-158V の allele において奏効率が有意に低く (P=0.018; Fisher's exact test)、diplotype 解析においても HV の allele をもつ症例で奏効率が有意に低かった (P=0.038; Trend test)。Fc γ R IIIa, Fc γ R IIIa, EGFR (R521K), EGFR イントロン 1 CA リピートと奏効率、PFS に相関は認めなかった。 【結語】今回の検討では、Fc γ Rs と EGFR CA リピートが切除不能進行大腸癌に対するセツキシマブと FOLFIRI 併用療法の治療効果予測因子に成りうる可能性が示唆された。しかしながら、これらの結果は、これまでに報告されている結果とは異なるものであり、これを確証するためには更なる検討が必要と考える。			
本研究は、(進行大腸癌に対する抗 EGFR 抗体の効果予測因子としての Fc γ R と EGFR 遺伝子多型) を明らかにした論文である。 よって学位論文として十分な価値があるものと認められた。			

備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。