

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 北原 正博

【題名】結腸直腸癌患者の血漿中のcell-free DNA integrityを測定することによる免疫療法の有効性の予測

【要旨】

【背景】癌患者の末梢血中には癌組織由来のcell free DNA (以下cfDNA)が浮遊していることが報告されている。また癌患者ではより長鎖のcfDNAが認められ、長鎖のcfDNAの短鎖cfDNAに対する割合を示すcfDNA integrity (以下cfDI)は各種固形癌の診断・予後予測のバイオマーカーとして報告されている。我々はHLA-A*24:02拘束性ペプチドを用いた切除不能大腸がんに対するFOLFOX+ペプチド療法第II相試験 (FXV) を行い、ペプチド療法の効果を予測するバイオマーカーとしてcfDIについて検討した。

【対象・方法】FXV療法を行い治療前血漿が解析可能であった93例 (HLA24+群:49例、HLA24-群:44例) からcfDNAを抽出し、 β -actin をターゲットとした2組のプライマー (長鎖cfDNA:400bp, 短鎖cfDNA:100bp) を用いてリアルタイムPCR法を用い、2つの濃度比をとることでcfDIとした。中央値をcut offとして予後を解析し、ペプチド療法の効果予測因子となるかを検討した。

【結果】HLA24+症例においては、cfDI高値群で有意に無増悪生存期間が不良 ($p=0.0015$) であり、一方、HLA24-症例では、高値群と低値群のあいだに差を認めなかった。また全生存期間では、HLA24+症例並びにHLA24-症例ともに、cfDI値の高低による予後の差を認めなかった。

【考察】高cfDI値は、腫瘍の崩壊の多さを示す指標であり、過剰な腫瘍抗原の放出は短期免疫の成立に負の作用を示すことが示唆された。

【結語】転移性・進行大腸癌に対しペプチドワクチン療法を施行した93例の治療前血漿cfDIを解析した結果、cfDIは免疫療法の無増悪生存期間を予測するバイオマーカーになりえることが示唆された。

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 1485 号	氏 名	北原 正博
論文審査担当者	主査教授 山崎 隆弘 副査教授 坂井 功 副査教授 永野 浩志		
学位論文題目 (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。)			
結腸直腸癌患者の血漿中の cell-free DNA integrity を測定することによる免疫療法の有効性の予測			
学位論文の関連論文題目 (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。)			
Prediction of the efficacy of immunotherapy by measuring the integrity of cell-free DNA in plasma in colorectal cancer (結腸直腸癌患者の血漿中の cell-free DNA integrity を測定することによる免疫療法の有効性の予測)			
掲載雑誌名 Cancer Science 第 107 巻 第 12 号 P.1825 ~ 1829 (2016 年 12 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】 癌患者の末梢血中には癌組織由来の cell free DNA (以下 cfDNA) が浮遊していることが報告されている。また癌患者ではより長鎖の cfDNA が認められ、長鎖の cfDNA の短鎖 cfDNA に対する割合を示す cfDNA integrity (以下 cfDI) は各種固形癌の診断・予後予測のバイオマーカーとして報告されている。我々は HLA-A*24:02 拘束性ペプチドを用いた切除不能大腸がんに対する FOLFOX+ペプチド療法第 II 相試験 (FXV) を行い、ペプチド療法の効果を予測するバイオマーカーとして cfDI について検討した。</p> <p>【対象・方法】 FXV 療法を行い治療前血漿が解析可能であった 93 例 (HLA24+群:49 例、HLA24-群:44 例) から cfDNA を抽出し、β-actin をターゲットとした 2 組のプライマー (長鎖 cfDNA:400bp, 短鎖 cfDNA:100bp) を用いてリアルタイム PCR 法を用い、2 つの濃度比をとることで cfDI とした。中央値を cut off として予後を解析し、ペプチド療法の効果予測因子となるかを検討した。</p> <p>【結果】 HLA24+症例においては、cfDI 高値群で有意に無増悪生存期間が不良 (p=0.0015) であり、一方、HLA24-症例では、高値群と低値群のあいだに差を認めなかった。また全生存期間では、HLA24+症例並びに HLA24-症例ともに、cfDI 値の高低による予後の差を認めなかった。</p> <p>【考察】 高 cfDI 値は、腫瘍の崩壊の多さを示す指標であり、過剰な腫瘍抗原の放出は短期免疫の成立に負の作用を示すことが示唆された。</p> <p>【結語】 cfDI は免疫療法の無増悪生存期間を予測するバイオマーカーになりえることが示された。</p> <p style="margin-top: 20px;">本研究は、免疫療法の無増悪生存期間を予測するバイオマーカーとして cell-free DNA integrity が有用であることを初めて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。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			