

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 松井 洋人

## 〔題名〕

膵癌根治切除後のゲムシタビン・養子免疫併用補助療法

## 〔要旨〕

【背景】 教室では膵癌治癒切除例に対し術後補助療法として、膵癌細胞に高発現する糖鎖抗原 MUC1 を特異的に認識する自己リンパ球移入療法 (MUC1-CTL 療法) を先進医療として施行してきた。また、2007 年からは標準療法の Gemcitabine (GEM) に MUC1-CTL 療法を併用した。

【目的】 今回、GEM+ MUC1-CTL 療法の治療成績を後方視的に検討した。

【対象と方法】 2007 年 1 月～2013 年 12 月まで当科で施行した膵癌肉眼的治癒切除後、MUC1-CTL 療法を施行例のうち、GEM の relative dose intensity が 50%未満、CTL 投与回数 1 回以下の症例を除外した 21 例について無再発生存期間、肝再発率、生存率を検討した。また、進行度、腫瘍因子、術前の各種腫瘍マーカー、白血球数、好中球/リンパ球比、末梢血サブセット、生化学検査値、移入時のリンパ球サブセット、移入時のリンパ球個数を用いて単変量及び多変量解析を行い、予後因子を検討した。

【MUC1-CTL 細胞の誘導】 術前に Leukapheresis にて患者から採取した PBMC と不活化ヒト膵癌細胞株 YPK-1 (MUC1 強発現株) を 3 日間混合培養し、さらに低容量 IL-2 刺激下で 7 日間培養し MUC1-CTL を誘導した。これを術後 1 週間以内に経静脈投与し、術後のべ 3 回投与を基本とした。

【臨床的結果】 平均年齢は 61.7 歳、Stage3 : 13 例、Stage4a : 4 例、Stage4b : 4 例であり、R0 : 18 例、R1 : 3 例であった。無再発生存期間は中央値で 15.8 か月、肝再発率は 33%、生存率は 1 年 76.9%、2 年 49.0%、5 年 15.1% であり、MST は 24.7 カ月であった。また、投与 CTL 細胞数が平均  $1.3 \times 10^9$  個以上の群で無再発生存期間の延長を認めた。【結語】 十分な細胞投与量が本療法の予後マーカーとなる可能性が示唆された。

## 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 1497 号	氏 名	松井 洋人
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 浩昭	
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。) 膵癌根治切除後のゲムシタビン・養子免疫併用補助療法			
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。) Postoperative Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer With Gemcitabine and Adoptive Immunotherapy. (膵癌根治切除後のゲムシタビン・養子免疫併用補助療法) 掲載雑誌名 Pancreas 第 46 巻 第 8 号 P. 994~1002 ( 2017 年 9 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨) 【背景】 教室では膵癌治療切除例に対し術後補助療法として、膵癌細胞に高発現する糖鎖抗原 MUC1 を特異的に認識する自己リンパ球移入療法(MUC1-CTL 療法)を先進医療として施行してきた。また、2007 年からは標準療法の Gemcitabine (GEM) に MUC1-CTL 療法を併用した。 【目的】 今回、GEM+ MUC1-CTL 療法の治療成績を後方視的に検討した。 【対象と方法】 2007 年 1 月~2013 年 12 月まで当科で施行した膵癌肉眼的治癒切除後、MUC1-CTL 療法を施行例のうち、GEM の relative dose intensity が 50%未満、CTL 投与回数 1 回以下の症例を除外した 21 例について無再発生存期間、肝再発率、生存率を検討した。また、進行度、腫瘍因子、術前の各種腫瘍マーカー、白血球数、好中球/リンパ球比、末梢血サブセット、生化学検査値、移入時のリンパ球サブセット、移入時のリンパ球個数を用いて単変量及び多変量解析を行い、予後因子を検討した。 【MUC1-CTL 細胞の誘導】術前に Leukapheresis にて患者から採取した PBMC と不活化ヒト膵癌細胞株 YPK-1 (MUC1 強発現株) を 3 日間混合培養し、さらに低容量 IL-2 刺激下で 7 日間培養し MUC1-CTL を誘導した。これを術後 1 週間以内に経静脈投与し、術後のべ 3 回投与を基本とした。 【臨床的結果】 平均年齢は 61.7 歳、Stage3 : 13 例、Stage4a : 4 例、Stage4b : 4 例であり、R0 : 18 例、R1 : 3 例であった。無再発生存期間は中央値で 15.8 か月、肝再発率は 33%、生存率は 1 年 76.9%、2 年 49.0%、5 年 15.1%であり、MST は 24.7 カ月であった。また、投与 CTL 細胞数が平均 $1.3 \times 10^9$ 個以上の群で無再発生存期間の延長を認めた。【結語】 十分な細胞投与量が本療法の予後マーカーとなる可能性が示唆された。  本研究は、膵癌術後補助療法の標準化学療法であるゲムシタビンに MUC1 を標的とした養子免疫療法の有用性の可能性を示唆した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			