

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 田中 宏典

〔題名〕

miR-125b-1とmiR-378aは大腸癌ワクチン療法の効果予測バイオマーカーである。

〔要旨〕

大腸癌標準治療では効果が十分とは言えないため、作用機序の異なる免疫療法の開発が進められている。我々はすでに進行再発大腸癌に対してHLA-A* 2402拘束性ペプチドワクチンを用いた第I相試験、次いで化学療法と併用した第II相試験を行った。HLA-A*2402 適合群と不適合群で全生存期間(OS)に差を認めなかったが、免疫療法の効果には個人差があり、治療前に効果を適切に予測できるバイオマーカーの開発が重要である。今回、ペプチドワクチン療法前の大腸癌組織におけるmicroRNA(miRNA)発現を解析し、効果予測に関する検討を行った。第I相試験および第II相試験の治療前の大腸癌組織(凍結組織)からtotal RNAを抽出し、マイクロアレイ解析を行った。レスポonderと非レスポonderで発現に差を認めた6つのmiRNAが抽出された。次に、第II相試験の治療前の大腸癌組織(FFPE組織)68検体から、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション(LCM)法を用いて癌細胞と間質細胞を分離して採取し、qRT-PCR法にて6つのmiRNAを発現解析した。各miRNAの発現量の高低で二群に分け、生存分析を行ったところ、癌細胞におけるmiR-125b-1発現($P = 0.040$)、癌細胞($P = 0.009$)および間質細胞($P < 0.001$)におけるmiR-378a発現の3つが効果予測因子であった。HLA-A * 2402適合群でのみOSと負に相関し、HLA-A * 2402不適合群では相関しなかった。多変量解析では、間質細胞におけるmiR-378aの発現は独立した予測因子であった。大腸癌組織におけるmiR-125b-1、miR-378aの発現は、大腸癌ペプチドワクチン療法の効果予測のネガティブバイオマーカーとなり得る。miR-378a-3p, miR-125b-1-3pは免疫抑制因子として働く可能性があり、新たな治療標的の同定につながると考えられた。

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 1517 号	氏 名	田中 宏典
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井田 功	
	副査教授	永野 浩昭	
学位論文題名 (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。)			
miR-125b-1 と miR-378a は大腸癌ワクチン療法の効果予測バイオマーカーである。			
学位論文の関連論文題名 (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。)			
miR-125b-1 and miR-378a are predictive biomarkers for the efficacy of vaccine treatment against colorectal cancer. (miR-125b-1 と miR-378a は大腸癌ワクチン療法の効果予測バイオマーカーである。)			
掲載雑誌名 Cancer science Vol.108 No.11 P.2229-38 第 108 巻 第 11 号 P.2229~2238 (2017 年 11 月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>大腸癌標準治療では効果が十分とは言えないため、作用機序の異なる免疫療法の開発が進められている。我々はすでに進行再発大腸癌に対して HLA-A* 2402 拘束性ペプチドワクチンを用いた第 I 相試験、次いで化学療法と併用した第 II 相試験を行った。HLA-A*2402 適合群と不適合群で全生存期間 (OS) に差を認めなかったが、免疫療法の効果には個人差があり、治療前に効果を適切に予測できるバイオマーカーの開発が重要である。今回、ペプチドワクチン療法前の大腸癌組織における microRNA (miRNA) 発現を解析し、効果予測に関する検討を行った。第 I 相試験および第 II 相試験の治療前の大腸癌組織 (凍結組織) から total RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行った。レスポンドーと非レスポンドーで発現に差を認めた 6 つの miRNA が抽出された。次に、第 II 相試験の治療前の大腸癌組織 (FFPE 組織) 68 検体から、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) 法を用いて癌細胞と間質細胞を分離して採取し、qRT-PCR 法にて 6 つの miRNA を発現解析した。各 miRNA の発現量の高低で二群に分け、生存分析を行ったところ、癌細胞における miR-125b-1 発現 (P = 0.040)、癌細胞 (P = 0.009) および間質細胞 (P < 0.001) における miR-378a 発現の 3 つが効果予測因子であった。HLA-A * 2402 適合群でのみ OS と負に相関し、HLA-A * 2402 不適合群では相関しなかった。多変量解析では、間質細胞における miR-378a の発現は独立した予測因子であった。大腸癌組織における miR-125b-1、miR-378a の発現は、大腸癌ペプチドワクチン療法の効果予測のネガティブバイオマーカーとなり得る。miR-378a-3p、miR-125b-1-3p は免疫抑制因子として働く可能性があり、新たな治療標的の同定につながると考えられた。</p>			
<p>本研究は、大腸癌ワクチン療法の効果予測バイオマーカーとして miR-125b-1 と miR-378a 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。