

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 山田 健介

〔題名〕

Siglec-7 is a predictive biomarker for the efficacy of cancer vaccination against metastatic colorectal cancer (Siglec-7は転移性結腸直腸癌に対するワクチン療法の効果予測バイオマーカーである)

〔要旨〕

本研究では、SOMAscanを用いたタンパク網羅的解析により転移性結腸直腸癌(CRC)に対するワクチン療法の効果予測バイオマーカーを選定し、バリデーションを行った。

まず、5種類のヒト白血球抗原(HLA)-A*24:02拘束性ペプチドを投与した第II相試験登録患者の腫瘍組織抽出物を用いて、タンパク網羅的解析を行った。全生存期間(OS)が3年以上の予後良好群7例と2年以下の不良群6例に分け、腫瘍組織に含まれるタンパク量を比較し、p値の最も小さいシアル酸結合免疫グロブリン様レクチン(Siglec)-7をバイオマーカー候補として選択した(p=0.016)。Siglec-7は主にナチュラルキラー(NK)細胞、単球、マクロファージ、およびCD8+ T細胞に発現している。抑制性受容体として作用し、NK細胞では活性化経路を阻害し、腫瘍細胞に対するNK細胞の細胞毒性を抑制すると報告されているが、がん免疫療法との関連は報告されていない。タンパク網羅的解析と同じ検体を用いてウエスタンブロット法を行い、同様の結果が再現された(p=0.025)。免疫蛍光染色の結果、Siglec-7は腫瘍内マクロファージに発現していた。免疫蛍光染色で検出されたSiglec-7の発現量を定量化し、ペプチドワクチンを投与された患者のOSとの関連を検討したところ、HLA-A*24:02適合群では、Siglec-7高発現の患者のOSは、低発現の患者に比べて有意に短かった(P=0.017)。しかし、HLA非適合群ではこの差は認められなかった。さらに、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)がCRCの予後に重要な役割を果たすことを考慮し、CRC組織におけるCD3+、CD4+、CD8+およびフォークヘッドボックスP3(FOXP3)+T細胞の密度を調べ、Siglec-7の発現量と比較した。その結果、TIL数によるOSの有意差は認められず、TIL数とSiglec-7発現との間にも有意な相関は認められなかった。

結論として、腫瘍組織中のマクロファージにおけるSiglec-7発現が、転移性CRCに対する免疫療法の新たな効果予測バイオマーカーとなりうることを示した。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、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

令和3年1月20日

報告番号	甲 第 1600 号	氏 名	山田 健介
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 浩一	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Siglec-7 is a predictive biomarker for the efficacy of cancer vaccination against metastatic colorectal cancer (Siglec-7は転移性結腸直腸癌に対する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目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Siglec-7 is a predictive biomarker for the efficacy of cancer vaccination against metastatic colorectal cancer (Siglec-7は転移性結腸直腸癌に対する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 Oncology Letters 第21巻 第1号 P.10 (2021年 1月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】転移性結腸直腸癌は、近年の化学療法や分子標的薬の進歩により全生存期間が約 30 カ月まで延長したが、まだ十分とは言えない。そこで、新たな治療法としてがん免疫療法が注目されている。しかし、がん免疫療法の奏効率は低く、治療効果を高めるために、効果が期待できる患者を選択するバイオマーカーの開発が重要である。</p> <p>【方法と結果】5種類のヒト白血球抗原 (HLA) -A*24:02 拘束性ペプチドを投与した第 II 相試験登録患者の腫瘍組織抽出物を用いて、タンパク網羅的解析を行った。全生存期間 (OS) が3年以上の予後良好群7例と2年以下の不良群6例に分け、腫瘍組織に含まれるタンパク量を比較し、p値の最も小さいシアル酸結合免疫グロブリン様レクチン (Siglec) -7をバイオマーカー候補として選択した (p=0.016)。タンパク網羅的解析と同じ検体を用いてウエスタンブロット法を行い、同様の結果が再現された (p=0.025)。免疫蛍光染色の結果、Siglec-7は腫瘍内マクロファージに発現していた。免疫蛍光染色で検出された Siglec-7 の発現量を定量化し、ペプチドワクチンを投与された患者の OS との関連を検討したところ、HLA-A*24:02 適合群では、Siglec-7 高発現の患者の OS は、低発現の患者に比べて有意に短かった (P=0.017)。しかし、HLA 非適合群ではこの差は認められなかった。さらに、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が CRC の予後に重要な役割を果たすことを考慮し、CRC 組織における CD3+、CD4+、CD8+およびフォークヘッドボックス P3 (FOXP3) +T 細胞の密度を調べ、Siglec-7 の発現量と比較した。その結果、TIL 数による OS の有意差は認められず、TIL 数と Siglec-7 発現との間にも有意な相関は認められなかった。</p> <p>【結論】腫瘍組織中のマクロファージにおける Siglec-7 発現は、転移性 CRC に対する免疫療法の新たな効果予測バイオマーカーとなりうる。</p> <p>本研究は、タンパク網羅的解析により転移性結腸直腸癌に対するワクチン療法の効果予測バイオマーカー候補として Siglec-7 を選定し、さらに免疫蛍光染色でその有用性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。</p>			