

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 古谷 圭

〔題名〕

High serum proteinase-3 levels predict poor progression-free survival and lower efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer

(転移性大腸癌における血清 proteinase-3 高値は無増悪生存期間不良と bevacizumab の有効性低下を予測する)

〔要旨〕

背景：転移性大腸癌(mCRC)患者の予後を改善するには、予後や化学療法の感受性を予測するバイオマーカー探索が必要である。本研究は、mCRC における予後および化学療法、特に bevacizumab 療法に対する感受性の予測因子としての血清 proteinase-3(PRTN3)の臨床的意義を解析することを目的とした。

方法：単施設、後方視的研究である。当院で治療した mCRC 患者 79 例と TCGA データベースの大腸癌患者 353 例を登録した。術前の血清 PRTN3 値は酵素結合免疫吸着法を用いて測定した。血清 PRTN3 値による臨床病理学的特徴及び予後を評価した。切除標本の腫瘍細胞および間質細胞における PRTN3 の発現を免疫組織学的に評価した。PRTN3 値が血管新生及び bevacizumab 感受性に及ぼす影響は tube 形成アッセイを用いて評価した。

結果：血清 PRTN3 値は、mCRC 患者における無増悪生存期間 (PFS) の独立した予後不良因子であった (ハザード比、2.082 ; 95%信頼区間、1.118-3.647 ; P=0.010) 。同様に、TCGA データベースによる予後解析では、PRTN3 が発現している患者では発現していない患者よりも全生存期間が短く、特にステージ IV の患者において顕著であった。切除標本の免疫組織化学的解析から、間質の好中球が PRTN3 を発現しており、その発現レベルは血清 PRTN3 値と有意に相関していた。興味深いことに、血清 PRTN3 高値群では一次化学療法の効果が有意に不良であった。抗血管新生阻害剤である bevacizumab による治療を受けた患者において、血清 PRTN3 高値は PFS 不良と有意に関連していた (ハザード比、3.027 ; 95%信頼区間、1.175-7.793 ; P=0.0161) 。tube 形成アッセイにより、PRTN3 は血管新生を顕著に増強し、同時に bevacizumab 治療による血管新生阻害作用を減弱させることが明らかになった。

結語：血清 PRTN3 値は、mCRC 患者における一次化学療法、特に bevacizumab 療法の PFS の新規予測バイオマーカーとなりうる。

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 6年 8月 6日

報告番号	医博甲 第 1709 号	氏 名	古谷 圭
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	高見 太郎	
	副査教授	永野 浩昭	
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。)			
High serum proteinase-3 levels predict poor progression-free survival and lower efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer (転移性大腸癌における血清 proteinase-3 高値は無増悪生存期間不良と bevacizumab の有効性低下を予測する)			
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。)			
High serum proteinase-3 levels predict poor progression-free survival and lower efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer (転移性大腸癌における血清 proteinase-3 高値は無増悪生存期間不良と bevacizumab の有効性低下を予測する)			
掲載雑誌名 BMC Cancer. Vol.24 No.1 Article number:165. (2024年2月掲載)			
著者 (全員を記載) KEI FURUYA, MASAO NAKAJIMA, RYUICHI TSUNEDOMI, YUKI NAKAGAMI, MING XU, HIROTO MATSUI, YOSHITARO SHINDO, YUKIO TOKUMITSU, YUSAKU WATANABE, SHINOBU TOMOCHIKA, NORIKO MAEDA, MICHIHISA IIDA, NOBUAKI SUZUKI, SHIGERU TAKEDA, SHOICHI HAZAMA, TATSUYA IOKA, YOSHINOBU HOSHII, TOMIO UENO and HIROAKI NAGANO			
(論文審査の要旨)			
背景：転移性大腸癌(mCRC)患者の予後を改善するには、予後や化学療法の感受性を予測するバイオマーカー探索が必要である。本研究は、mCRC における予後および化学療法、特に bevacizumab 療法に対する感受性の予測因子としての血清 proteinase-3 (PRN3) の臨床的意義を解析することを目的とした。			
方法：単施設、後方視的研究である。当院で治療した mCRC 患者 79 例と TCGA データベースの大腸癌患者 353 例を登録した。術前の血清 PRN3 値は酵素結合免疫吸着法を用いて測定した。血清 PRN3 値による臨床病理学的特徴及び予後を評価した。			
切除標本の腫瘍細胞および間質細胞における PRN3 の発現を免疫組織学的に評価した。PRN3 値が血管新生及び bevacizumab 感受性に及ぼす影響は tube 形成アッセイを用いて評価した。			
結果：血清 PRN3 値は、mCRC 患者における無増悪生存期間 (PFS) の独立した予後不良因子であった (ハザード比、2.082 ; 95%信頼区間、1.118-3.647 ; P=0.010)。同様に、TCGA データベースによる予後解析では、PRN3 が発現している患者では発現していない患者よりも全生存期間が短く、特にステージ IV の患者において顕著であった。切除標本の免疫組織化学的解析から、間質の好中球が PRN3 を発現しており、その発現レベルは血清 PRN3 値と有意に関連していた。興味深いことに、血清 PRN3 高値群では一次化学療法の効果が有意に不良であった。抗血管新生阻害剤である bevacizumab による治療を受けた患者において、血清 PRN3 高値は PFS 不良と有意に関連していた (ハザード比、3.027 ; 95%信頼区間、1.175-7.793 ; P=0.0161)。tube 形成アッセイにより、PRN3 は血管新生を顕著に増強し、同時に bevacizumab 治療による血管新生阻害作用を減弱させることが明らかになった。			
結語：血清 PRN3 値は、mCRC 患者における一次化学療法、特に bevacizumab 療法の PFS の新規予測バイオマーカーとなりうる。			
本研究は、血清 PRN3 値が転移性大腸癌に対する化学療法、特に bevacizumab 療法の PFS の新規予測バイオマーカーとなりうること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。			