

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 兼定 弦

〔題名〕

The *C11orf24* Gene as a Useful Biomarker for Predicting Severe Neutropenia in Modified FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer

(*C11orf24* 遺伝子は膵癌に対する modified FOLFIRINOX 療法での重度好中球減少症を予測する有用なバイオマーカーである)

Cancer Science. Volume116, Issue7, 2008-2019

(令和 7 年 4 月掲載)

〔要旨〕

膵癌は進行が速く、予後不良な腫瘍である。FOLFIRINOX 療法は膵癌患者の予後改善に寄与する一方で、*UGT1A1* 遺伝子によるスクリーニングを実施しても、重篤な好中球減少症をはじめとする有害事象の発生頻度は依然として高い。本研究の目的は、modified FOLFIRINOX (mFFX) 療法を施行した膵癌患者における重度好中球減少症の新規バイオマーカーを同定することである。対象は mFFX 療法を施行した膵癌患者 71 例、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル (GnP) 療法を施行した膵癌患者 92 例、ならびに FOLFOXIRI 療法を施行した大腸癌患者 50 例をとした。探索段階では全エクソン解析による網羅的解析を行い、検証段階では PCR によるジェノタイピング、Cochran-Armitage 傾向検定および多変量解析を行った。さらに、予測因子を組み合わせた診断性能を、leave-one-out クロスバリデーションを適用したロジスティック回帰分析によって評価した。探索の結果、3 つの候補遺伝子多型が選択された。検証の結果、*C11orf24* (c.448C>T, rs901827) が mFFX 療法および FOLFOXIRI 療法におけるグレード 3 以上の好中球減少症と有意に相関した。一方で、GnP 療法では相関は認めなかった。多変量解析では、*C11orf24* 多型および治療前好中球数がグレード 3 以上の好中球減少症の独立した危険因子であることが示された。これらを用いた予測モデルは、グレード 3 以上で AUC=0.754 (感度: 0.605、特異度: 0.848)、グレード 4 で AUC=0.856 (感度: 0.800、特異度: 0.893) の診断性能を示した。以上より、*C11orf24* 多型および治療前好中球数は、イリノテカンを含む三剤併用化学療法後の重度好中球減少症を予測する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 3 月 3 日

報告番号	医博甲第 1755 号	氏名	兼定 弦
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	水野 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。)			
The <i>C11orf24</i> Gene as a Useful Biomarker for Predicting Severe Neutropenia in Modified FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer (<i>C11orf24</i> 遺伝子は膵癌に対する modified FOLFIRINOX 療法での重度好中球減少症を予測する有用な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。)			
The <i>C11orf24</i> Gene as a Useful Biomarker for Predicting Severe Neutropenia in Modified FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer (<i>C11orf24</i> 遺伝子は膵癌に対する modified FOLFIRINOX 療法での重度好中球減少症を予測する有用なバイオマーカーである)			
掲載雑誌名 Cancer Science			
第 116 巻 第 7 号 P. 2008~2019 (2025 年 4 月 掲載)			
著者 (全員を記載)			
Gen Kanesada, Ryouichi Tsunedomi, Yuki Nakagami, Hiroto Matsui, Yoshitaro Shindo, Shinobu Tomochika, Hirofumi Akita, Tatsuya Ioka, Hidenori Takahashi, Hiroaki Nagano			
(論文審査の要旨)			
膵癌は進行が速く、予後不良な腫瘍である。FOLFIRINOX 療法は膵癌患者の予後改善に寄与する一方で、<i>UGT1A1</i> 遺伝子によるスクリーニングを実施しても、重篤な好中球減少症をはじめとする有害事象の発生頻度は依然として高い。本研究の目的は、modified FOLFIRINOX (mFFX) 療法を施行した膵癌患者における重度好中球減少症の新規バイオマーカーを同定することである。対象は mFFX 療法を施行した膵癌患者 71 例、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル (GnP) 療法を施行した膵癌患者 92 例、ならびに FOLFOXIRI 療法を施行した大腸癌患者 50 例をとした。探索段階では全エクソン解析による網羅的解析を行い、検証段階では PCR によるジェノタイピング、Cochran-Armitage 傾向検定および多変量解析を行った。さらに、予測因子を組み合わせた診断性能を、leave-one-out クロスバリデーションを適用したロジスティック回帰分析によって評価した。探索の結果、3 つの候補遺伝子多型が選択された。検証の結果、<i>C11orf24</i> (c. 448C>T, rs901827) が mFFX 療法および FOLFOXIRI 療法におけるグレード 3 以上の好中球減少症と有意に関連した。一方で、GnP 療法では関連は認めなかった。多変量解析では、<i>C11orf24</i> 多型および治療前好中球数がグレード 3 以上の好中球減少症の独立した危険因子であることが示された。これらを用いた予測モデルは、グレード 3 以上で AUC=0.754 (感度: 0.605、特異度: 0.848)、グレード 4 で AUC=0.856 (感度: 0.800、特異度: 0.893) の診断性能を示した。以上より、<i>C11orf24</i> 多型および治療前好中球数は、イリノテカンを含む三剤併用化学療法後の重度好中球減少症を予測する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。 本研究は、イリノテカンを含む三剤併用化学療法後の重度好中球減少症に対する、<i>UGT1A1</i> 以外の新規予測バイオマーカーとして <i>C11orf24</i> 遺伝子多型を同定し、さらに治療前好中球数との組み合わせによって高い予測性能が得られ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。			