

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	山口 拓朗
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Clinical Implications of Pre- and Postoperative Circulating Tumor DNA in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (切除後膵癌患者における術前および術後の Circulating Tumor DNA の臨床的意義)			
論文審査担当者			
主査	教授	安井 弥	印
審査委員	教授	伊藤 公訓	
審査委員	准教授	岡本 渉	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>Cell-free DNA は無細胞状態で体液中に存在する DNA であり、そのうち Circulating tumor DNA (以下、ctDNA) は、腫瘍細胞由来の cell-free DNA で、近年癌診療における有用なバイオマーカーとして期待されている。膵臓癌においては治療効果判定や不良な予後を予測するマーカーとしての ctDNA の有用性が報告されているが、その臨床的意義は十分に解明されているとは言えない。</p> <p>本研究は手術可能な膵臓癌患者において、術前および術後の血漿中の ctDNA が持つ臨床的意義、主に患者の予後に与える影響を解明することを目的とした。</p> <p>2006 年から 2016 年の間で切除可能あるいは切除可能境界膵頭部癌と診断され広島大学病院にて膵頭十二指腸切除術を受けた患者を対象とした。患者からの血液検体採取は、術前は手術執刀直前、術後は術後 3 日目に行った。ctDNA は、膵癌で高頻度に認められる <i>KRAS</i> 遺伝子変異を指標に digital droplet polymerase chain reaction を用いて検出した。</p> <p>対象患者 97 名中、術前 ctDNA は 24 例で陽性、術後 ctDNA は 27 例で陽性であった。術後 ctDNA 陽性の患者は陰性の患者に比べて recurrence-free survival (RFS) が不良であった (生存期間中央値 6.9 ヶ月 vs. 19.2 ヶ月、$P = 0.027$)。同様に、術後 ctDNA 陽性患者群は陰性患者群に比べて overall survival (OS) が不良であった (生存期間中央値 16.4 ヶ月 vs. 44.3 ヶ月、$P = 0.008$)。術前および術後 ctDNA の陽性、陰性に応じて患者を 4 グループに分けたところ、9 例でいずれも陽性 (pre+/post+ group)、55 例でいずれも陰性 (pre-/post- group)、15 例で術前のみ陽性 (pre+/post- group)、18 例で術後のみ陽性 (pre-/post+ group) であった。Pre+/post+ group では pre-/post- group に比べて RFS (生存期間中央値 4.7 ヶ月 vs. 22.3 ヶ月、$P < 0.001$)、OS (生存期間中央値 13.5 ヶ月 vs. 52.6 ヶ月、$P = 0.001$) とともに不良であった。Pre-/post- group と pre-/post+ group との間には RFS、OS いずれも統計学的に有意差を認めず (それぞれ $P = 0.136$、$P = 0.090$)、ctDNA の陽性化は患者の予後に影響を与えなかった。また pre+/post+ group と pre+/post- group との間には RFS、OS いずれも統計学的に有意差を認めず (それぞれ $P = 0.117$、$P = 0.129$)、ctDNA の陰性化は患者の予後に影響を与えなかった。</p> <p>続いて、単変量および多変量解析を用いて ctDNA の RFS、OS の予後予測因子としての有用性を検討した。RFS の解析では、単変量解析で術前 ctDNA、術後 ctDNA いずれも</p>			

RFS の予測因子であったが（それぞれ $P = 0.004$ 、 $P = 0.027$ ）、多変量解析ではいずれも RFS の独立した予後予測因子とはならなかった（それぞれ $P = 0.236$ 、 $P = 0.104$ ）。一方、OS の解析では単変量解析で術前 ctDNA、術後 ctDNA いずれも OS の予測因子であったが（それぞれ $P < 0.001$ 、 $P = 0.008$ ）、多変量解析では術前 ctDNA が OS の独立した予後予測因子であることが示され（ $P = 0.008$ ）、術後 ctDNA は OS の独立した予後予測因子とはならなかった（ $P = 0.302$ ）。

術前 ctDNA 陽性の 24 例のうち、16 例は術後補助化学療法を受け、8 例は受けていなかった。術後補助化学療法を受けた群では、受けなかった群に比し OS が有意に良好であった（生存期間中央値 18.3 ヶ月 *vs.* 7.1 ヶ月、 $P = 0.002$ ）。

術前 ctDNA 陽性は OS 不良の独立した予後予測因子であることが示され、術前 ctDNA は積極的に術前療法を行うべき患者を選定する際の有用なマーカーとなりうる可能性がある。また、術前 ctDNA 陽性患者群において、術後補助化学療法を行った群では行わなかった群に比して有意に OS の延長が認められたことから、術前 ctDNA は強力な術後補助化学療法を検討すべき患者の選定にも有用であると考えられた。

以上の結果から、本論文は腭頭部癌術後の *KRAS* 遺伝子変異を有する ctDNA 陽性は独立した予後不良因子とはならず、陽性化および陰性化は腭癌患者の予後に影響を与えないことを示したことに加え、術前の *KRAS* 遺伝子変異を有する ctDNA 陽性が OS の独立した予後不良因子であることを明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。