

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	坂本 信二郎
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Evaluation of prognostic significance of granulocyte-related factors in cancer patients undergoing personalized peptide vaccination (個別化ペプチドワクチン療法を受けている癌患者における顆粒球関連因子の予後的意義の評価)			
論文審査担当者			
主査	教授	一戸 辰夫	印
審査委員	教授	稲葉 俊哉	
審査委員	教授	菅野 雅元	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>様々な治療薬の開発が進んだことによりがんの治療成績や生存期間には改善が得られてきている。しかしながら，治療抵抗性となった進行癌の予後は依然として非常に悪いままである。その改善を目指して新しい治療法としてのがんワクチンの研究や臨床試験が数多く行われてきたが，残念ながら現存する治療による効果を上回る成果は得られていない。ただ一部の患者で顕著な治療効果が得られることが経験されるため，がんワクチンの効果予測を可能とする因子の同定が必要とされている。著者らは，治療前に存在する宿主免疫に基づきワクチン抗原の選択と投与を行う“個別化ペプチドワクチン Personalized Peptide Vaccine ((PPV))”を開発し，臨床試験を行ってきている。その中で，PPVを受けた去勢抵抗性前立腺癌患者から採取した末梢血単核細胞のマイクロアレイ解析から，顆粒球関連因子が予後不良因子となる可能性を示し，顆粒球関連因子である matrix metalloproteinase 9(MMP-9)，myeloperoxidase(MPO)，arginase 1(ARG1)の mRNA の発現が多い患者が，発現の少ない患者より予後が不良であることを見出した。この結果を基に今回，PPV 治療を受けた胆道癌 Biliary Tract Cancer(BTC)，非小細胞癌 non-small cell lung cancer(NSCLC)及び膵癌 Pancreatic cancer(PC)患者における血漿中の MMP-9，MPO，ARG1 が予後予測因子として有用かどうかを検証することを目的に本研究を行った。BTC 25例，NSCLC 32例，PC 41例の血漿における MMP-9，MPO，TGF-β 量を多種マイクロビーズ解析法(Luminex®)にて，また MPO，ARG1 量を Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)を用いて測定し，各癌腫毎にそれらの測定値が予後予測因子として有用であるかを検証した。</p> <p>まず BTC 患者においては，単変量解析にて，MMP-9 (P = 0.003)と MPO (P = 0.049)が全生存期間(OS)と有意な関連を示し，Kaplan-Meier 法でのログランク解析では MMP-9 (P = 0.021)と MPO (P = 0.018)がそれぞれ高値を示す群で有意に予後が不良であった。さらに単変量解析で OS と関連を示した因子に本研究での測定結果を加えた多変量解析を行ったところ，MMP-9 が OS と有意な関連を示した(ハザード比 = 4.637, 95%信頼区間 = 1.670 - 12.877, P = 0.003)。NSCLC 患者及び PC 患者においては，Kaplan-Meier 法での解析により，MMP-9 高値を示す群のみが有意に予後が不良であることが示された(それぞれ P = 0.037 及び P = 0.042)。</p> <p>以上の結果をもってワクチン開始前の血漿 MMP-9 値が PPV 療法を受ける患者における新たな予後予測因子となりうる可能性を示した点において本論文は高く評価される。</p> <p>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。</p>			