

審査の結果の要旨

氏名 西岡 裕次郎

本研究は、大腸癌肝転移における治療戦略決定の重要な要素である術前化学療法への治療応答性に関し、新規に提唱された化学療法効果の評価基準の有用性を明らかにするため、東京大学肝胆膵外科・虎の門病院消化器外科の大腸癌肝転移データベースを基に後ろ向きに検討している。さらに、化学療法前にその効果を予測する新規バイオマーカーに関する前向きな探索的研究を行い、それぞれ下記の結果を得ている。

1. 抗 EGFR 抗体薬を含まない化学療法施行後の大腸癌肝転移における CT 腫瘍形態は、腫瘍径や化学療法前の腫瘍形態に依存することなく、病理組織上の残存腫瘍細胞率と相関していた ($P < 0.001$)。腫瘍形態 Group 1 の症例は他と比較して無再発生存期間(RFS)・全生存期間(OS)ともに有意に良好であり、多変量解析でも RFS の強い予後予測因子となっていた (Group 1 vs. Group 2; HR 0.436; 95%CI 0.17-1.00; $P = 0.050$, Group 2 vs. Group 3; HR 0.53; 95%CI 0.28-0.94; $P = 0.031$)。一方、従来から化学療法効果指標として用いられてきた腫瘍径変化による基準(RECIST)は、残存腫瘍細胞率との相関に乏しく、予後予測効果は乏しかった。
2. 大腸癌肝転移に対する化学療法後の形態学的奏効の寄与因子は、術前化学療法サイクル数 ≥ 6 (オッズ比(OR) 3.57; 95%信頼区間(CI) 1.08-14.3; $P = 0.04$) と Bevacizumab 投与 (OR 6.80; 95%CI 1.18-129; $P = 0.03$) の 2 つであった。
3. 大腸癌肝転移に対する化学療法後の切除標本 10 例を用いて網羅的遺伝子解析を行った結果、化学療法効果が不良であった群では癌関連遺伝子における SNP 変異が多い傾向にあった (奏効群 358 vs. 非奏効群 438; $P = 0.055$)。そして、化学療法効果を予測する新しいバイオマーカー候補として、腫瘍 MICA 多型に絞り込んだ。
4. 腫瘍組織の MICA 多型は RAS 遺伝子変異有無とは関連を認めなかった。さらに、MICA 多型は腫瘍組織と背景肝組織で非常に高い率で一致しており (96.6%)、腫瘍 MICA 多型は宿主である患者自身の MICA 遺伝子多型によって規定されていると考えられた。
5. 抗 EGFR 抗体薬を含まない化学療法施行後の大腸癌肝転移切除例 38 症例におい

て、MICAA5.1 多型は腫瘍の形態学的奏効に有意に寄与しており (OR 4.67; 95%CI 1.11-21.7, $P=0.035$)、病理学的効果とも関連が示唆された (OR 3.43; 95%CI 0.80-15.7, $P=0.096$)。

6. さらに、肉眼的治癒切除が得られた 33 症例において、MICAA5.1 多型の症例では有意に RFS が長く (RFS 中央値 A5.1 群 10.4 ヶ月 vs. それ以外 4.8 ヶ月, $P=0.010$)、多変量解析でも MICAA5.1 多型は術後再発リスクの減少に対する独立した関連因子であった (ハザード比(HR) 0.24; 95%CI 0.069-0.831; $P=0.024$)。

以上、本研究は CT における腫瘍形態変化という従来とは全く異なる化学療法効果の評価法の有効性を裏付ける一助となった。また、化学療法効果を予測する新規バイオマーカーとして患者自身の遺伝子多型が有用である可能性を示した。本研究は未だ解決していない大腸癌肝転移における治療戦略決定において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。