

Title	Increase in circulating endothelial progenitor cells predicts response in patients with advanced non-small-cell lung cancer(Abstract_要旨)
Author(s)	Sakamori, Yuichi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19620
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏 名	阪森 優一
論文題目	Increase in circulating endothelial progenitor cells predicts response in patients with advanced non-small-cell lung cancer (血管内皮前駆細胞の増加は進行非小細胞肺癌における化学療法の奏効を予測し得る)		
(論文内容の要旨) 非小細胞肺癌は、本邦における癌死因の最も主要な要因の一つである。診断時の半数以上を占める進行期においては抗癌剤による化学療法が治療の主体となるが、その治療効果は決して高いものではない。 血管内皮前駆細胞は、骨髄由来の血管内皮の前駆細胞であり、もともと存在しない部位から新しい毛細血管が形成される「脈管形成：vasculogenesis」というプロセスに関与しているといわれている。血管内皮前駆細胞は、VEGF、SDF-1、GM-CSF、EPO などの誘導因子が骨髄に作用することで循環血液中に遊走して(循環血液中血管内皮前駆細胞：circulating endothelial progenitor cell：CEP)、腫瘍辺縁や血管形成部位に動員され、成熟内皮細胞に分化して血管形成を行い、腫瘍の増大、転移の形成などを引き起こす。 CEPは、様々な刺激で誘導されることが知られ、過去のマウスモデルでの報告では、殺細胞性抗癌剤であるpaclitaxelを投与した後にCEPが誘導されたものの、gemcitabineでは誘導されなかったとしている。しかしながら、臨床における再現性や抗腫瘍効果との相関については十分に明らかになっていない。そこで、今回、進行期非小細胞肺癌の化学療法施行例において、CEPの動態および治療効果との相関、さらに予後因子としての意義についての検討を行った。 本研究では、2010年4月から2011年6月の期間に化学療法を行った、38例の未治療進行期非小細胞肺癌患者を対象とした。CEPの測定には、FACS法を用い、CD45陰性、CD31、CD34およびCD133陽性細胞を血管内非前駆細胞と定義した。測定ポイントは、化学療法前、化学療法投与8日目 (Day8)、2コース目化学療法前の3点とした。 CEPは、化学療法前と比較してDay8で有意に減少し ($P < 0.0001$)、2コース目化学療法前では有意に上昇していた ($P = 0.004$)。化学療法投与直前と2コース化学療法前のCEPの比率は、腫瘍縮小率とは有意な相関関係は認めなかったものの、化学療法が奏効した16例においては、非奏効例と比較して有意に上昇していた ($P = 0.0130$)。ROC曲線を用いて、化学療法投与直前と2コース化学療法前のCEPの比率168.7%をカットオフとして高率変化群と、低率変化群に分けた場合、高率変化群において有意に化学療法に対する奏効と関連していた ($P = 0.0014$)。多変量ロジスティック解析を行うと、CEP高率変化群は、独立した奏効の予測因子であった(リスク比、10.200;95%信頼区間、2.447-52.06; $P = 0.0011$)。しかしながら、無増悪生存期間については高率変化群と低率変化群との間に有意差は認めなかった。 本研究において、CEPの値は治療前後で有意に変化することが示され、化学療法の治療効果予測因子となりうる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

血管内皮前駆細胞は、VEGF などの誘導因子が骨髄に作用することで循環血液中に遊走する(循環血液中血管内皮前駆細胞:CEP)。腫瘍血管の形成に CEP が関与し、腫瘍の病期、治療効果と関連するといわれている。さらに、CEP は、様々な抗癌剤で誘導されることが動物実験において報告されているが、臨床における再現性やその変化と抗腫瘍効果との関連性について十分に明らかになっていないとは言えない。

今回、進行期非小細胞肺癌に対して化学療法を投与された 38 例において、CEP の動態および治療効果との相関についての検討を行った。CEP の測定には、FACS 法を用い、CD45 陰性、CD31、CD34、CD133 陽性細胞を血管内皮前駆細胞と定義した。

その結果、化学療法が奏効した 16 例において、非奏効例と比較して、化学療法投与前後の CEP 数が有意に上昇していた ($P = 0.0130$)。CEP の化学療法後高率変化群において有意に化学療法に対する奏効と関連していた ($P = 0.0014$)。多変量ロジスティック解析を行った結果、CEP 高率変化群は、独立した奏効の関連因子であった(オッズ比 10.200、 $P=0.0011$)。

以上の研究は、化学療法後の CEP の変化率が、化学療法の治療効果予測因子となりうることを示しており、より早期に実施可能で信頼性の高い治療効果判定法としての確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成28年2月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。