



Title	Bacteria-derived DNA in serum extracellular vesicles are biomarkers for renal cell carcinoma
Author(s)	植村, 俊彦
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101833
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	植村 俊彦
論文題名 Title	Bacteria-derived DNA in serum extracellular vesicles are biomarkers for renal cell carcinoma (血清細胞外小胞内の細菌DNAは腎細胞癌のバイオマーカーである)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Objective)〕</p> <p>腎癌患者において、臨床的に確立された血液バイオマーカーは存在しない。我々は先行研究において、血清細胞外小胞 (extracellular vesicles, EVs) に細菌DNAが含まれること、細菌由来EVsによりマウス腎癌細胞株の増殖が促進されることを明らかにした。本研究の目的は、腎癌患者における血清EV内細菌DNAの臨床的意義を解明することである。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>探索コホートとして、手術治療を受けた腎癌患者88名と健常者10名を対象に血清EVsを回収し、DNAを抽出した。得られたDNAは16S rRNAメタゲノム解析を行い、健常者に対して腎癌患者の血清EVs内で豊富に含まれるBacteroidia, TM7-1, Sphingomonadalesという3つの細菌DNAを同定した。これらの細菌DNAを組み合わせて、腎癌患者の診断を目的としたBTS indexを作成した。ロジスティック回帰分析では、全症例を対象とした場合 (オッズ比[OR] 5.92, 95%信頼区間[CI]1.34 – 26.12, P = 0.02) だけでなく、早期腎癌を対象とした場合 (OR 6.01, 95%CI 1.21 – 29.74, P = 0.03) でも、BTS indexは腎癌診断における独立因子であった。探索コホートにおけるBTS indexの腎癌患者に対する診断性能は、AUC値0.88、感度 89%、特異度40%であった。</p> <p>続いて、腎癌患者32名と健常者16名からなる検証コホートを用いて、BTS indexの診断マーカーとしての性能を検証した。ロジスティック回帰分析では、全症例を対象とした場合 (OR 5.95, 95%信頼区間[CI]1.23 – 28.78, P = 0.03) だけでなく、早期腎癌を対象とした場合 (OR 7.54, 95%CI 1.25 – 45.47, P = 0.03) でも、BTS indexは腎癌診断における独立因子であった。また、本指標は検証コホートにおいても高い感度を示し、腎癌のスクリーニング検査として有用であることが示された (AUC値0.63、感度91%、特異度38%)。</p> <p>さらに、腫瘍浸潤リンパ球と血清EV内細菌DNAの関係を解析したところ、血清EV内Bacteroidiaは腎癌組織内の制御性T細胞と正の相関を認めた。さらに免疫チェックポイント阻害薬 (ニボルマブ) 治療を受けた進行性腎癌患者20名において、血清EV内Bacteroidiaが高い患者は、低い患者と比較して全生存期間 (P = 0.03) および無増悪生存期間 (P = 0.04) が有意に短く、予後不良であった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>血清EVs内の細菌DNAは、腎癌の早期診断および免疫療法の予後予測において有用であり、新規バイオマーカーとなり得る。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 植村 俊彦				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名
	副 査	大阪大学教授	谷内田 真一	署名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利	署名

論文審査の結果の要旨

早期の腎癌は症状に乏しく、多くはエコーやCTなどの画像検査により偶発的に発見される。早期に診断できた場合は根治手術が可能であるが、進行すると予後不良となる。また、CTでも良性腫瘍との鑑別が困難な場合があり、早期診断に有用なバイオマーカーの開発が求められている。本論文では、腎癌患者の血清細胞外小胞 (extracellular vesicles, EVs) に含まれる細菌DNAが、診断マーカーとしてだけでなく、免疫チェックポイント阻害薬治療の効果予測においても有用である事を明らかにした。さらに血清EV内細菌DNAは腎癌組織内免疫状態を反映すること、細菌DNAは癌微小環境および腫瘍内免疫に影響を与えている可能性が示唆され、今後診断のみならず治療においても臨床応用につながる重要な研究と考えられる。以上のことから、学位に値するものと認める。