



Title	Syndecan-4 as a biomarker to predict clinical outcome for glioblastoma multiforme treated with WT1 peptide vaccine
Author(s)	高島, 聡士
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55795
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		高島 聡士	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副 査	大阪大学教授	松村 泰志
	副 査	大阪大学教授	田中 敏郎

論文審査の結果の要旨

癌の免疫療法は手術、化学療法、放射線療法に次ぐ治療方法として研究が行われ、今日徐々に実用化されてきている治療法である。WT1ワクチンは癌の免疫療法の一つであり、幅広い腫瘍に適応できる副作用の少ない治療法として臨床試験が行われている。しかし、その効果は十分なものではなく、免疫療法の効果を予測するバイオマーカーで有効・無効の判定をすることが重要である。今回の研究ではワクチン接種前に採取された患者の末梢血単核球（PBMC）に発現するSyndecan-4という糖タンパクがバイオマーカーとして同定された。この遺伝子の発現と予後は逆相関していたが、この遺伝子についてはいくつかの免疫抑制機序が報告されており、生物学的な機能とも矛盾しない。バイオマーカーの同定の方法は、2つの異なる患者集団で再現性が確認されており、妥当なものである。今後の免疫療法の発展に寄与するものと考えられ、本研究は学位論文に値する。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	高島 聡士
論文題名 Title	Syndecan-4 as a biomarker to predict clinical outcome for glioblastoma multiforme treated with WT1 peptide vaccine (Syndecan-4はWT1ペプチドワクチンで治療された患者の臨床効果を予測するバイオマーカーである)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 癌の免疫療法は近年、標準的な治療の選択肢となりつつある。免疫療法が有効と予想される患者を選択することは、免疫療法の効果を高めるための手段の一つとして重要である。今回我々はワクチン接種前の患者末梢血単核球中のSyndecan-4 mRNAの発現レベルがWT1ペプチドワクチンを接種された悪性神経膠芽腫患者の臨床効果を予測するバイオマーカーとなりうることを示した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 阪大病院で倫理委員会の承認のうえ、再発または従来治療抵抗性の悪性神経膠芽腫患者に対するWT1ペプチドワクチンの臨床試験が行われた。ワクチン接種前に患者より末梢血単核球(PBMC)を採取・凍結保存し、臨床試験終了後に全生存期間(Overall Survival, OS)、無増悪生存期間(Progression Free Survival, PFS)、RECISTなどのエンドポイントを指標として、30名の患者サンプルのマイクロアレイにより32遺伝子をバイオマーカーの候補として抽出した。測定方法を変更し定量的RT-PCRでもOSとの相関が確認できた遺伝子は15個に絞り込まれ、最終的に同じ臨床試験中の異なる23名のPBMCサンプルでRT-PCRで検証を行った結果、Syndecan-4の発現のみがOSとの相関において再現性が認められた。PBMC中のSyndecan-4が低発現であれば予後が良好となる結果であり、これはヘパラン硫酸結合タンパクであるSyndecan-4が免疫抑制分子として知られていることと矛盾しなかった。この臨床試験において、Syndecan-4が低発現の患者では1年生存率が64.0%であったのに対し、高発現の患者では18.5%の1年生存率であった。この臨床試験の患者集団では、過去の化学療法の既往があること、パフォーマンスステータスが低いことはCox比例ハザードモデルによりワクチン接種後の予後が悪くなる傾向が示されたが、Syndecan-4を含めて同様の多変量解析を行うことでこれらの因子の交絡を調整しても、Syndecan-4はハザード比13.8, 95%信頼区間1.35~84.2, p値 0.027と予後不良因子であり、化学療法やパフォーマンスステータスとは独立した因子であることが示された。 〔総括(Conclusion)〕 免疫抑制分子Syndecan-4は再発または従来治療抵抗性の悪性神経膠芽腫患者に対するWT1ペプチドワクチン療法の予後予測因子であることが示された。	