

Title	Early dynamics of circulating tumor DNA predict clinical response to immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma
Author(s)	洪, 陽子
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87907
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	洪 陽子
論文題名 Title	Early dynamics of circulating tumor DNA predict clinical response to immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma (血中循環腫瘍DNAの早期変化は転移性腎癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測に有用である)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が適応を獲得して以降、進行性腎癌に対する治療体系は大きく変遷かつ複雑化しつつある。しかしながらICIの奏効率は限定的で時に致死的な免疫関連有害事象を生じることがあり、治療効果を予測するバイオマーカーの開発は喫緊の課題である。癌組織におけるPD-L1発現やマクロサテライト不安定性などの効果予測マーカーが臨床応用されているが、腎癌での有用性は証明されていない。腎癌は腫瘍内不均一性の高い癌種であり、このような組織主体の検査では腫瘍全体の情報を捉えきれない可能性がある。また、組織採取を必須とする検査は繰り返しの採取は困難であり必要な時点での腫瘍の情報が反映されない可能性がある。このような問題点を克服する手法として、循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA; ctDNA) が急速に発展しつつある。ctDNAは癌組織から血液中に放出され癌特異的な変異を有するDNA断片であり、全身の癌ゲノム情報を反映し、治療のモニタリングや微小病変の検出に有用であることが複数の癌種で報告されている。腎癌は従来、ctDNA量が少ないとされ、腎癌におけるctDNAのバイオマーカーとしての有用性は不明である。近年のシーケンス技術の革新により腎癌におけるctDNA検出率は向上しつつある。本研究では、進行性腎癌におけるpan-cancerパネルによるctDNA検出能を検証すること、また、進行性腎癌に対するICIの早期効果予測マーカーとしての有用性を検討することを目的とした。</p>	
〔方法(Methods)〕	
<p>当院において2017年4月から2020年5月にニボルマブ単独療法あるいはニボルマブ・イピリムマブ併用療法によるICI治療を開始した進行性腎癌14例を対象とした。病理組織型は全例、淡明細胞型腎細胞癌であった。治療開始前 (pre) および治療開始1カ月後 (M1) の血漿からcell-free DNA (cfDNA) を抽出し、73遺伝子を対象としたpan-cancerパネルによるcfDNAシーケンスを行い、ctDNAの変異プロファイルを同定した。また、原発巣の組織より癌ゲノムを抽出し、全エクソンシーケンス (WES) を行い、Genomonパイプラインにより癌組織の変異プロファイルを解析した。pan-cancerパネルによるctDNA検出率の算出および組織の変異プロファイルとの比較によりpan-cancerパネルによるctDNA検出能を評価した。ctDNAの早期変化をpre検体でのSNV・Indel変異のうち最大の変異アリル頻度 (MAF) の増減と定義した。無増悪生存期間 (PFS) を算出し、カプランマイヤー法にて生存率解析を行い、ctDNAの早期変化との相関を検討した。</p>	
〔成績(Results)〕	
<p>cfDNAシーケンスが成功したのは13例であった。preもしくはM1検体にいずれかでctDNAが陽性であった症例は11例であった。このうち、preでctDNAを検出したものは9例 (69.2%) であった。パネルの73遺伝子を対象を限定すると、組織のWESで検出した変異はctDNA陽性症例で18あった。ctDNAは20の変異を検出した。ctDNAでも組織のWESでも <i>VHL</i> 遺伝子が最も多く検出された。ctDNAの20変異のうち9の変異 (45.0%) が組織の変異と共通していた。pan-cancerパネルは進行性腎癌においても十分なctDNA検出能を有することが示された。また、ctDNAは原発巣の変異のみならず、経時的な変化も含めた全身の癌の変異情報を反映している可能性が示唆された。</p> <p>ctDNA陽性11例のうち、MAF減少群5例、MAF増加群6例であった。MAF減少群では奏功4例、非奏功1例で、MAF増加群では奏功1例、非奏功5例であった。MAF減少群では増加群よりも有意にPFSを延長した ($p=0.0441$)。ctDNAの早期変化は進行性腎癌のICI治療に対する効果予測マーカーとして有用であることが示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>進行性腎癌においてpan-cancerパネルによるctDNA検出能は十分であることが示された。ctDNAは進行性腎癌に対するICI治療において治療早期に変化し、早期効果予測マーカーとして有用であることが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 洪 陽子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 緒取 善隆
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が進行性腎癌に適応となり、治療効果を予測するバイオマーカーの開発は喫緊の課題である。循環腫瘍DNA（ctDNA）は全身の癌ゲノム情報を反映するバイオマーカーとして急速に発展しているが、ctDNAの少ないとされる腎癌での有用性は不明である。申請者らは、pan-cancerパネルを用い進行性腎癌におけるctDNA検出能およびctDNAのICI効果予測マーカーとしての有用性の検討を行った。パネルによるctDNA検出率は十分であり、原発巣組織の変異プロファイルとの比較では約半数の変異が共通し、ctDNAでは転移巣も含めた全身の腫瘍の情報を反映することを示した。またICI開始前後でのctDNAは従来の画像検査による評価よりも鋭敏かつ早期に変化し、その変化が治療予後と有意に相関することを明らかにした。この研究によりctDNAは進行性腎癌に対するICI早期効果予測マーカーとして有用であることが示され、学位に値するものと認める。</p>	