The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The potential clinical utility of cell-free DNA for gastric cancer patients treated with nivolumab monotherapy
Author(s)	稲垣, 千晶
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93041
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	稲垣　千晶
論文題名 Title	The potential clinical utility of cell-free DNA for gastric cancer patients treated with nivolumab monotherapy (ニボルマブ単剤治療を受けた胃がん患者における血中cell-free DNAの治療効果予測における臨床的有用性の検討)

論文内容の要旨（2000字）

〔目的(Purpose)〕免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ単剤療法は第Ⅲ相試験において、３次治療以降の進行再発胃癌に対し生存期間の優位な延長を示した〔全生存期間（Overall survival; OS）：ニボルマブ単剤療法群 5.26ヵ月、プラセボ群 4.14ヵ月、HR＝0.63、95%CI：0.51-0.78、p＜0.0001、無増悪生存期間（progression free survival; PFS）：ニボルマブ単剤療法群 1.61ヵ月、プラセボ群 1.45ヵ月、HR＝0.60、95%CI：0.49-0.75、p＜0.0001〕。しかし、奏効率は11.2%、腫瘍制御率は40.3%と免疫チェックポイント阻害薬が有効な胃癌患者は限られており、免疫チェックポイント阻害薬の胃癌におけるバイオマーカーの開発には大きな関心が持たれている。腫瘍組織を用いたミスマッチ修復欠損（mismatch repair deficiency; MMR deficiency）やマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability status; MSI status）は確立した免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーであり、PD-L1発現、Epstein-Barr virus（EBV）陽性やtumor mutation burden(TMB)も胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーと考えられているが、症例によってはこれらのバイオマーカーを解析するために十分な組織検体を確保することが困難な場合がある。近年、血液を用いて腫瘍のゲノム異常を検出するリキッドバイオプシーの技術開発が目覚ましく、リキッドバイオプシーは腫瘍組織を用いた遺伝子解析の代替となり得ると考えられている。さらに、リキッドバイオプシーは腫瘍の遺伝子異常の動態もより簡便に行うことを可能にするとの期待もある。今回、我々は次世代シーケンサー（next generation sequencing; NGS）を使用した遺伝子パネル検査（Guardant360）を用いてcfDNAを解析し、胃癌患者に対するニボルマブ単剤療法の効果予測バイオマーカーの探索を行なった。

〔方法(Methods)〕対象は2014年12月から2019年1月まで、当院で進行胃癌に対しニボルマブ単剤療法（240mg/body、隔週投与）を受けた症例のうち、治療開始前および 3サイクル開始前（ニボルマブ投与開始後６週間後）に研究目的に血液サンプルが採取された31名患者とした。遠心分離により全血より得られた血漿を使用し、Guardant360を用いてMSI status、blood TMB（bTMB）status、copy number abnormality（CNA）などを含めたcfDNAの遺伝子異常を解析した。cfDNA中に認めた遺伝子異常とその動態について、患者背景、腫瘍の免疫組織染色および治療効果との関連を比較し、検討した。

〔成績(Results)〕腫瘍組織でMMR-deficientであった3例は全例がcfDNAにおいてMSI-Highを示し、PFS（P=0.011）とOS（P=0.079）が有意に良好だった。cfDNA中に認めた遺伝子異常と予後の関連について検討したが、いずれの遺伝子異常とも予後との関連を認めなかった。bTMBについてニボルマブ単独療法の治療効果との関連を検討すると、bTMB≧6 mut/Mb群はbTMB＜6 mut/Mb群に比して、PFSおよびOSが有意に良好であった。MSI-High症例が3例いずれもbTMB≧6 mut/Mb群に含まれていたことからMSI-Highの症例を除き解析を行なったところ、bTMB≧6 mut/Mb群とbTMB＜6 mut/Mb群とのPFS、OSの有意差がいずれも消失した。CNAが腫瘍免疫回避との関連があると指摘されており、bTMBとCNAを組み合わせ解析するとMSI statusに関わらず、予後について患者の層別化が可能であり(PFS、OSともP＜0.001)、bTMB≧6 mut/MbかつCNA陰性の患者で最も予後良好であった。治療開始前と治療中のbTMBの動態について治療効果との関連を検討したところ、bTMBが減少した患者では病勢コントロール率(P=0.04)、PFS(P=0.04)が良好であった。

〔総括(Conclusion)〕本研究の結果より、MSI statusにかかわらずbTMBとCNAの組み合わせが、胃癌患者におけるニボルマブ単剤療法の有効性を予測できる可能性を示唆した。bTMBの治療中の動態も効果予測バイオマーカーである可能性も示された。本研究は少数例での解析であり、今後のさらなる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）稲垣千晶

		(職)	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副　査	大阪大学教授	高倉 伸幸
	副　査	大阪大学教授	山下 浩文

論文審査の結果の要旨

Nivolumab単剤療法は胃癌患者の生存期間を優位に延長するが、効果を予測するbiomarkerは確立されておらず、cell-free DNA(cfDNA)を用いたbiomarkerの探索を目的に研究を行なった。2014年12月から2019年1月まで、当院でnivolumabを投与した進行胃癌症例のうち、治療開始前および開始後6週間に研究目的に血漿採取された患者を対象とし、解析はGuardant360を用いて行なった。Blood tumor mutation burden(bTMB)とcopy number abnormality(CNA)を組み合わせると、マイクロサテライト不安定性に関わらず予後について患者の層別化が可能で(PFS、OSともP<0.001)、bTMB≧6mut/MbかつCNA陰性の患者で最も良好であり、bTMBとCNAの組み合わせが効果予測に有用である可能性を示した。また、治療中にbTMBが減少した患者では,病勢コントロール率(P=0.04)、PFS(P=0.04)が良好であり、bTMBの治療中の動態も効果予測に有用である可能性が示された。少数例での検討ではあるが、Nivolumab単剤療法を受ける胃癌患者に対するcfDNA測定の有用性が示される結果であり、学位に値すると考える。