



Title	Circulating Cell-Free DNA Profiling Predicts the Therapeutic Outcome in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combination Immunotherapy
Author(s)	松前, 高幸
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96291">https://hdl.handle.net/11094/96291</a>
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。

*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	松前 高幸
論文題名 Title	Circulating Cell-Free DNA Profiling Predicts the Therapeutic Outcome in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Combination Immunotherapy (血中循環遊離DNAは進行肝細胞癌における複合免疫療法の予後予測に有効である)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>肝細胞癌はWHOの統計では全世界で罹患患者数が6位、死亡者数が3位の疾患である。肝細胞癌は再発率が高い癌種であり、全身化学療法の適応となる症例が多く存在する。切除不能肝細胞癌 (u-HCC) に対する薬物療法の一次治療として、PD-L1とVEGFを阻害するAtezolizumab/Bevacizumab (Atezo/Bev) 療法が用いられるが、約2割の症例には効果が認められない。免疫チェックポイント阻害薬単剤治療の効果予測バイオマーカーは多くの癌種で報告されているが、複合免疫療法の治療効果を予測する有効なバイオマーカーは報告されていない。cell-free DNA (cfDNA) は血中に遊離される細胞由来のDNAで、肝生検と比較して、より非侵襲的に採取可能である。circulating tumor DNA (ctDNA) は腫瘍由来のDNAであり、次世代シーケンサーによる解析で癌遺伝子変異に関する情報を得ることができる。cfDNA/ctDNAのAtezo/Bev療法予後予測因子としての有効性に関して検証を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2020年11月から2021年5月において、u-HCCに対してAtezo/Bev療法を導入した85症例を対象とした。CR8症例、PR20症例、SD27症例、PD27症例、評価困難3症例、Disease control rate (DCR) 65%、Overall response rate (ORR) 33%であった。PFS中央値126日、OS未達、21症例がHCCにより死亡した。Atezo/Bev療法導入前の血漿からcfDNAを抽出し、Tapestationで濃度測定を行った。cfDNA濃度高値群ではDCR58%、ORR23%で、cfDNA低値群ではDCR76%、ORR45%であった。DCRは各群で有意差を認めなかったが、ORRはcfDNA濃度高値群において有意に低下した。cfDNA濃度高値群では低値群と比較して無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) が有意に低下した。HCCで頻度が高い25変異遺伝子を対象として遺伝子パネルを作成し、次世代シーケンサーでctDNAを解析した結果、TERTプロモーター (31%)、TP53 (22%)、CTNNB1 (15%) に高頻度な変異が検出された。肝細胞癌の組織においてTP53とCTNNB1の相互排他性が既報で示されているが、ctDNAにおいても同様であることが示された。これらのctDNA変異の有無において、Atezo/Bev療法のORR、PFSに差を認めなかったが、TERT変異陽性群は陰性群と比較して有意にOSが短縮した。COX比例ハザードを用いた単変量解析では、末梢血好中球リンパ球比、治療前血漿AFP濃度、治療前血漿DCP濃度、大血管浸潤有無、cfDNA濃度、TERT変異有無が抽出された。各因子での多変量解析の結果、TERT変異陽性と治療前血漿AFP濃度高値がOS短縮に寄与する独立因子であった。治療前血漿AFP濃度400ng/mL以上以下並びにTERT変異有無によりu-HCC症例におけるAtezo/Bev療法後のOSが層別化された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>cfDNA/ctDNA解析がu-HCCに対するAtezo/Bev療法の予後予測に有用な可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松前高幸			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹原 敬一
	副 査	大阪大学教授	保山 直毅
	副 査	大阪大学教授	江口 英利

## 論文審査の結果の要旨

肝細胞癌はWHOの統計では全世界で罹患患者数が6位、死亡者数が3位の疾患である。肝細胞癌は再発率が高い癌種であり、全身化学療法の適応となる症例が多く存在する。

切除不能肝細胞癌 (u-HCC) に対する薬物療法の一次治療として、PD-L1とVEGFを阻害する

Atezolizumab/Bevacizumab (Atezo/Bev) 療法が用いられるが、約2割の症例には効果が認められない。免疫チェックポイント阻害薬単剤治療の効果予測バイオマーカーは多くの癌種で報告されているが、複合免疫療法の治療効果を予測する有効なバイオマーカーは報告されていない。

cell-free DNA (cfDNA) は血中に遊離される細胞由来のDNAで、肝生検と比較して、より非侵襲的に採取可能である。

circulating tumor DNA (ctDNA) は腫瘍由来のDNAであり、次世代シーケンサーによる解析で癌遺伝子変異に関する情報を得ることができる。

cfDNA/ctDNA解析がu-HCCに対するAtezo/Bev療法の予後予測に有用な可能性が示され、本研究が学位の授与に値すると考えられる。