The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/96291
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

[Format-P02]

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）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

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。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

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。

〔総　括(Conclusion)〕

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。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　松前高幸

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	竹原 徹郎
	副　査	大阪大学教授	畑 亜紀
	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。