

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	05D708	氏名	垂水 晋太郎
論文題目	Innovative method using circulating tumor cells for prediction of the effects of induction therapy on locally advanced non-small cell lung cancer		
(論文要旨)			
【背景】			
<p>局所進行非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)における標準治療は未だ確立されていないが、導入化学放射線療法(induction chemoradiotherapy; IT)に続いて手術を行った症例において、病理学的治療効果が著効(complete response; CR)であった症例の予後は良好である。しかし現在、CRを術前に確認することは不可能であり、PET、CTなどの画像診断を用いての予測も十分ではない。</p> <p>血中の循環腫瘍細胞(circulating tumor cells; CTCs)の概念については以前より広く知られている。肺癌におけるCTCs検出は報告されるが、末梢血中の検出頻度は低い。NSCLC患者においてCTCsが肺静脈血中において高頻度に検出される事が報告されている。病理学的治療効果判定の定義より、CR患者にはCTCsは認められないと予測した。CTCsを用いて、ICRTxによる病理学的治療効果を予測し得るかを検討するため、末梢血中のCTCs(periCTCs)および肺静脈血中のCTCs(pvCTCs)を計測し、病理学的治療効果との関連を評価した。</p>			
【方法】			
<p>2010年12月から2012年1月まで、当科にてICRTxと外科切除からなる集学的治療を行ったNSCLC患者をIT群とし、また同時期に手術のみを行ったNSCLC患者をSA群とし比較した。手術施行時に末梢血7.5mlおよび病変が存在する肺葉の肺静脈血7.5mlを採取し、CTCsを測定した。CTCsの測定には抗上皮抗体を利用したimmunomagnetic techniqueによるCellSearch System™(Veridex LLC)を使用した。CTCs数が2個以上検出されたものを陽性とし、病理学的治療効果との関連について検討を行った。</p>			
【結果】			
<p>IT群は9例であり、全例が臨床病期3Aであった。病理学的治療効果は、CRが4例、中等度の効果(major response)が4例、軽度の効果(minor response)が1例であった。SA群は6例であり、臨床病期1Aが2例、1Bが2例、2Aが1例、2Bが1例であった。periCTCsはIT群、SA群共に全例陰性であった。pvCTCsはIT群において5例が陽性(平均57.8個)であり、その治療効果はすべてmajor/minorであった。CRの4例はすべて陰性であり、major/minor症例との間で有意差を認めた($p=0.012$, Mann-whitney's U test)。SA群でのpvCTCsは6例すべてで陽性(平均207.5個)であり、IT群との間で有意差を認めた($p=0.038$)。</p>			

【考察】

IT群において、major/minor症例ではpvCTCsが全例陽性であったのに対し、CR症例では全例陰性であり、有意差を認めた。また術前治療が無い症例におけるpvCTCsは病期に関わらず全例陽性であった。このことからpvCTCsはCRを反映していると考えられ、その測定によってCRを予測できる可能性がある。現時点で非侵襲的な方法での肺静脈血の採取は容易ではないが、術前採取が可能となれば導入療法にてCRとなった症例を術前に確認することが出来る。さらにはその結果を用いて、NSCLCの治療におけるICRTx後の外科切除の有効性を前向き検証し得る可能性がある。

本研究における課題は、症例数が少ない事であり、今回の結果をより確定的にするためには更なる症例の蓄積が必要である。pvCTCsとperiCTCsの数の乖離については、血流による腫瘍細胞の破壊や末梢循環における播種などが推測されるが、はっきりした機序は不明であり、今後の研究が必要である。

【結語】

IT群においてCR症例ではpvCTCsが陰性であった。CR症例と非CR症例ではpvCTCsの数に有意差を認めた。さらに術前治療を受けていない症例では病期に関わらずpvCTCsは陽性であった。pvCTCsはCRを反映しており、pvCTCsの測定により病理学的治療効果が予測できる可能性がある。

掲 載 誌 名	Journal of cardiothoracic surgery		
	第 8 卷 第 175 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2013年 7月	出版社(等)名	BioMed Central
Peer Review	<input checked="" type="checkbox"/> 有 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。