




学位論文審査の結果の要旨

平成25年11月8日

審査委員	主査	今井田 亮己			
	副主査	坂東 修二			
	副主査	鈴木 康之			
願出者	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				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>[要 旨]</p> <p>【背景】</p> <p>局所進行非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)において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る。</p> <p>肺癌において末梢血中の循環腫瘍細胞(circulating tumor cells; CTCs)検出頻度は低いが肺静脈血中において高頻度に検出される。CR患者にはCTCsは認められないと仮定し、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> <p>【方法】</p> <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群とした。手術施行時に末梢血および肺静脈血7.5mlを採取し測定した。CTCsの測定にはCellSearch System™を使用した。</p> <p>【結果】</p> <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、major responseが4例、minor responseが1例であった。SA群は6例。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。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>					

【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症例では陰性であり、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る。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。

【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、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。

[質疑応答]

Q：論文中にも触れられているが、術中操作とCTCの関係はどうか。術式、および採取のタイミングは？

A：術中操作によって末梢血CTCが増加したとの報告があります。現在その検証のための研究も行っています。本研究においては、末梢血CTCがすべて陰性であったことから、影響は少ないと評価しました。開胸直後に肺静脈からの採血を行うのが望ましいのですが、倫理的問題もあり、肺葉を切除した直後に標本からの採血を行っています。

Q：EpCAM陽性すなわち上皮細胞由来で、癌細胞以外のものは？

A：例えば採血時の上皮細胞の混入などの可能性があります。良性腫瘍の中でも転移を来す疾患もあり、そういった細胞を認識する可能性もあります。

Q：CTCは抗癌剤などの治療の影響を受けるか？

A：実際に画像上で細胞の形態をみていますので、化学療法の影響は細胞の形態(不整形)や核の脱落などの変化で観察されます。

Q：EpCAMを発現していない細胞をこのシステムで検出できるか？

A：例えばターゲットとする表面抗原にナノ鉄ビーズをバインドさせる事で、CellSearchシステムでの検出も可能になります。ただしコストなどの面を考えた際には、他のメソッドを用いた方が現実的だと考えます。

Q：小細胞肺癌について述べられた論文において、CTCのクラスターが予後と関連しているとの報告があったが、非小細胞肺癌ではどうであったか？

A：非小細胞肺癌でも同様にクラスターが予後不良であるとの報告があります。本システムにおいても観察されることがありますが、原理的にはクラスターを完全に網羅検出できているとは限らないので、クラスターに注目した場合には他のメソッドの方が向いていると考えます。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。