

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 久保田 優花
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 青木 昌彦 副 査 藤井 穂高 副 査 新岡 文典
<p>(論文題目) Prognostic significance of total plasma cell-free DNA level and androgen receptor amplification in castration-resistant prostate cancer (去勢抵抗性前立腺癌における cell-free DNA 総量、アンドロゲン受容体増幅の予後因子としての有効性)</p>	
<p>(論文審査の要旨) 900 字程度</p> <p>本邦における男性癌の部位別罹患数第一位の前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法 (ADT) は有効であるが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) への進展は未だ解決できない課題である。最適な治療法を選択するためにはバイオマーカーが必要だが、CRPC における前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen; PSA) の有用性には限界があり、病勢を鋭敏に反映するバイオマーカーの開発が求められている。本研究では、リキッドオプシーに着目し、CRPC 患者の血中 cell-free DNA (cfDNA) を解析し、その総量と質的变化 (アンドロゲンレセプター遺伝子増幅; AR-amp) を測定することで、CRPC の予後を予測するマーカーとなり得るのかを検討した。</p> <p>健常者 42 例と 2001 年 1 月から 2020 年 2 月までに弘前大学病院および関連施設で治療を受けた前立腺癌患者 251 例を対象に、バイオアナライザを用いて血中 cfDNA の総量を、droplet digital PCR を用いて AR-amp を解析し、予後について後方視的に検討した。cfDNA 高値 (>600 pg/μL)、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅高値 (>1.26 copies/μL) は CRPC で有意に多く、全生存率の不良とも有意に相関していた。2 因子の高値をそれぞれ 1 ポイントとして 0-2 ポイントでスコア化し予後を比較したところ、高スコアになるほど有意に予後が不良であった。本研究の結果より、cfDNA 総量、アンドロゲンレセプター遺伝子増幅は CRPC のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、低侵襲に採取可能な血液検体を用いて簡便に解析が可能な cfDNA 総量と AR-amp の組み合わせが CRPC の予後予測に役立つことを初めて明らかにし、更に CRPC の予後予測に役立つリスクモデルを開発し、その有用性を明らかにした。その意義は CRPC の治療戦略を組み立てていく上で臨床的に大変重要であり、本論文は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	World Journal of Urology 2021 ; 39:3265-3271