





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1362号	氏 名	東 信太朗
論文審査担当者	<div> (主査) 北里大学教授 今井 浩孝  </div> <div> (副査) 北里大学教授 厚田 幸一郎  </div> <div> (副査) 北里大学教授 奥脇 暢  </div> <div> (副査) 北里大学教授 吉山 友二  </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>肝細胞癌に対するレンバチニブ療法の臨床効果に及ぼす NOS3 遺伝子多型の影響</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) は一酸化窒素合成酵素 (Nitric oxide synthase; NOS) によって合成され、生体内では主要なシグナル分子として多彩な生理活性を示す。特に、肝細胞癌の腫瘍微小環境下における endothelial NOS (NOS3)/NO 発現は、血管拡張作用による腫瘍血流の増加、血管透過性の亢進、および血管新生の促進を示し、肝細胞癌における治療戦略として非常に有用であると考えられる。</p> <p>Lenvatinib は切除不能な肝細胞癌の二次治療薬として広く臨床使用されているが、治療選択肢が多岐にわたる肝細胞癌の薬物療法において科学的根拠の得られている治療効果・予後予測因子は未だ確立されていない。近年、NOS3 の一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism; SNP) rs2070744 が肝細胞癌に対する Sorafenib 療法の無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)、および全生存期間 (Overall survival; OS) の独立した予後因子であることが確認された。しかし、Lenvatinib は Sorafenib と比較して腫瘍血管新生や薬剤耐性に重要な役割を果たす Fibroblast growth factor receptor (FGFR) に対する強力なキナーゼ阻害活性を有しているため、Lenvatinib と Sorafenib では NOS3 遺伝子多型の肝細胞癌に対する応答性に違いがある可能性があった。</p> <p>本研究では、NOS3 rs2070744 の臨床応用に向けたバイオマーカー探索研究として、肝細胞癌に対する Lenvatinib 療法の臨床効果に及ぼす NOS3 rs2070744 の影響が検討された。また、Lenvatinib 療法に伴う有害事象の発現状況から、がん領域における地域の包括的な医療提供体制の構築に向けた薬剤師の役割について検討された。</p> <p>1. <u>NOS3 および FGFR 遺伝子多型の頻度と臨床効果への影響</u></p> <p>切除不能な肝細胞癌に対する Lenvatinib 療法の PFS、OS、客観的奏効率、および病勢コントロール率と NOS3 rs2070744、FGFR SNPs との関連が検討された。</p>			

NOS3 rs2070744 は、PFS および OS を予測できる傾向があることが示された。また、肝細胞癌の薬物療法では腫瘍血管新生阻害作用のみで十分な臨床効果を得ることは困難であり、腫瘍血管新生と腫瘍増殖に関与する NOS3 と FGFR の作用を考慮することは、肝細胞癌の有望な治療戦略であった。そのため、NOS3 および FGFR SNPs の組み合わせが、Lenvatinib 療法の臨床効果に及ぼす影響が併せて検討された。その結果、NOS3 rs2070744 および FGFR4 rs351855 の組み合わせが、PFS の最も独立した予測因子であることが示された。

2. NOS3 遺伝子多型の有害事象への影響

切除不能な肝細胞癌における Lenvatinib 療法の NOS3 rs2070744 と有害事象の発現割合、有害事象の発現（重症度別および有無）と PFS、OS の関連性が検討された。

実際の臨床現場における Lenvatinib 療法に伴う有害事象は、国際共同第 III 相試験と比較して食欲減退、疲労が高頻度、高血圧が低頻度で認められた。

Grade ≥ 2 の高血圧は Grade 1 のそれと比較して、PFS の有意な延長と関連することが示された。高血圧の重症度は、降圧療法の早期開始と患者の Quality of Life 向上に役立つと考えられる。疲労の発現は PFS と OS、腹痛、下痢、味覚異常、不安の発現は PFS を予測できることが示された。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群または下痢の少なくとも一つの発現、食欲減退、疲労、または不安の少なくともいずれか一つの発現は、PFS を予測できることが示された。Lenvatinib 療法における有害事象の適正な管理の必要性、および有害事象の発現が Lenvatinib 療法の予後予測に利用可能であることが明らかとなった。

以上、本研究において、肝細胞癌に対する Lenvatinib 療法の臨床効果に及ぼす NOS3 rs2070744 の影響は、Sorafenib 療法への影響と相反することが明らかとなり、NOS3 rs2070744 が肝細胞癌に対する治療選択のバイオマーカーとして有用である可能性を見出した。さらに、NOS3 rs2070744 と FGFR4 rs351855 の組み合わせが、PFS の最も独立した予測因子であることを明らかにした。また、Lenvatinib 療法における有害事象の発現が生存期間を予測できることを明らかにし、定期的なモニタリングと早期介入が課題として示された。

本研究の成果は、肝細胞癌の NOS3/FGFR4 における腫瘍血管新生阻害効果および増殖抑制効果の重要性を示唆するとともに、今後の大規模なバイオマーカー探索研究の実現と臨床応用に向けた基礎的検討に貢献する。さらに、Lenvatinib 療法の生存期間延長への薬剤師介入の重要性を示唆するとともに、今後の地域包括ケアシステムの実現へ向けた多職種協働における薬剤師業務の展開に貢献する。そのため、Lenvatinib 療法の適正使用に向けた本研究は、現代の日本において臨床的意義の高いものであると考えられる。

よって、本研究の論文を提出した東 信太朗氏に、博士（医療薬学）の学位を授与することは妥当であると判定した。