

シスを誘導することに成功した。

【考察】今回の研究からHER2陽性乳癌におけるアポトーシスにはMAPK-BIM経路とPI3K-サバイビン経路がともに独立して関与していることが示唆された。PIK3CA遺伝子変異はPI3K経路を活性化する遺伝子変異である。

PIK3CA変異を有するHER2陽性乳癌におけるラパチニブのアポトーシス誘導効果は主に前者の経路から来ており、これらの細胞においてさらなるアポトーシスを誘導するには活性化しているPI3K経路を阻害する薬剤をラパチニブに追加する必要があるという知見を得た。PI3K阻害剤は現在開発が進んでおり、臨床導入されつつある新規薬剤である。我々の実験は今後のHER2陽性乳癌患者に対するHER2阻害剤やPI3K阻害剤の開発戦略のrationaleとなるであろう。

【結論】今回の結果からHER2陽性乳癌において効果的なアポトーシスを誘導するにはMAPK-BIM経路とPI3K-サバイビン経路をともに阻害することが重要であることが示唆される。本知見はラパチニブによるアポトーシスのメカニズムの解明とともに実臨床における併用治療の理論的根拠を示唆するものである。よって本研究は学位論文として価値のあるものと考ええる。

氏名	はやし 林	ひでとし 秀敏
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	医第1097号	
学位授与の日付	平成24年3月22日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
学位論文題目	Postprogression survival for first-line chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer (進行非小細胞がんの初回化学療法に対する第三相臨床試験における試験治療増悪後の生存期間の分析)	
論文審査委員 (主査)	教授	中川和彦
(副主査)	教授	伊木雅之
(副主査)	教授	西村恭昌

論文内容の要旨

【目的】

多くの進行非小細胞肺癌の初回抗がん薬治療の優越を判定する臨床第三相試験において、主要評価項目として無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS) ではなく全生存期間 (Overall survival : OS) が用いられてきた。しかし、近年の第三相臨床試験においては PFS の統計的な改善が認められるにも関わらず、OS では統計学的な差が認められない事が多い。進行非小細胞肺癌において有効な抗がん薬が数多く開発されるに伴い、初回抗がん薬治療の OS に対して後治療の影響が高度になった事がその理由の可能性もある。後治療が OS に及ぼす影響を検討するため進行非小細胞肺癌の第三相臨床試験における OS と初回治療増悪後の生存期間 (postprogression survival : PPS) の相関について研究した。

【方法】

データベースによる文献検索にて 2000 年より 10 年間で報告された進行非小細胞肺癌の初回化学療法に対する第三相臨床試験のうち、PFS (もしくは Time to Ptogression) と OS の中央値が報告されている 69 試験を適格試験として同定した。OS を PFS と PPS に区分し、PPS を OS の中央値から PFS の中央値を差し引いて算出、PFS、PPS それぞれの OS との相関を解析した。さらに臨床試験が行われた年代 (2002 年以前と 2003 年以降に施行された試験で区分) との相関も検討した。相関の検討としては Spearman の相関係数を用い、試験アーム毎の症例数により重みづけを行った。

【結果】

2002 年以前と 2003 年以後の臨床試験では、PFS の中央値の平均には有意な改善は認められなかったが (共に 4.9 ヶ月)、PPS に関しては有意な改善 (6.5 ヶ月対 4.4 ヶ月) が認められた。全試験において PPS の OS に対する相関係数は 0.82 と高値であるのに対し、PFS は 0.43 であった。また 2003 年以降の臨床試験において PPS の OS における相関がより高度に認められた (0.89 対 0.66)

【考察】

進行非小細胞肺癌では 2 次治療以降の抗がん薬の進歩により一次治療増悪後の予後が延長しており、これが PPS の OS に対する相関の上昇に繋がっていると考えられる。抗がん薬の進歩に伴いさらに PPS が延長することが予想される。今後の第三相臨床試験の施行に際しては試験治療増悪後の臨床経過の評価も必要と考えられる。

【結論】

PPS はとりわけ近年の臨床試験において OS と高度な相関を認めるのに対し、PFS は軽度の相関しか認められなかった。OS は依然として第 III 相臨床試験における主要評価項目として用いられるべきパラメーターである。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	2011 年 月 日 公表予定	出版物名 Annals of Oncology
	公表内容	Vol. No.
	全文	2011 年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

【目的】: 多くの進行非小細胞肺癌の初回抗がん薬治療の優越を判定する臨床第三相試験において、主要評価項目として無増悪生存期間 (Progression-free survival:PFS)ではなく全生存期間 (Overall survival:OS) が用いられてきた。しかし、近年の第三相臨床試験においては PFS の統計的な改善が認められるにも関わらず、OS では統計学的な差が認められない事が多い。進行非小細胞肺癌において有効な抗がん薬が数多く開発されるに伴い、2011 年現在、2 次治療 3 次治療の標準治療として、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲフィチニブ、エルロチニブなどの薬剤が承認されている。初回 (1 次) 抗がん薬治療の OS に対して 2 次、3 次治療を中心とした後治療の影響が高度になった事がその理由の可能性もある。後治療が OS に及ぼす影響を検討するため進行非小細胞肺癌の第三相臨床試験における OS と初回治療増悪後の生存期間 (postprogression survival:PPS) の相関について研究した。

【方法】: データベースによる文献検索にて 2000 年より 10 年間で報告された進行非小細胞肺癌の初回化学療法に対する第三相臨床試験のうち、PFS (もしくは Time to Ptogression) と OS の中央値が報告されている 69 試験を適格試験として同定した。OS を PFS と PPS に区分し、PPS を OS の中央値から PFS の中央値を差し引いて算出、PFS、PPS それぞれの OS との相関を解析した。さらに臨床試験が行われた年代 (2002 年以前と 2003 年以降に施行された試験で区分) との相関も検討した。相関の検討としては Spearman の相関係数を用い、試験アーム毎の症例数により重みづけを行った。

【結果】: 2002 年以前と 2003 年以後の臨床試験では、PFS の中央値の平均には有意な改善は認められなかったが (共に 4.9 ヶ月)、PPS に関しては有意な改善 (6.5 ヶ月対 4.4 ヶ月) が認められた。全試験において PPS の OS に対する相関係数は 0.82 と高値であるのに対し、PFS は 0.43 であった。また 2003 年以降の臨床試験において PPS の OS における相関がより高度に認められた (0.89 対 0.66)

【考察】：本研究から進行非小細胞肺癌では一次治療増悪後の比較的長い生存期間が認められており、これが今回定められた PPS の OS に対する相関の高さに繋がっていると考えられる。さらにはここ数年に進行非小細胞肺癌の 2 次、3 次治療として新たな選択肢が加わった事により、PPS の明らかな延長が認められている。過去の統計学的な解析では、たとえ薬剤による効果で PFS の改善が認められるような臨床試験であっても PPS が延長する事で PFS の改善が OS の改善に持ち越すことが困難である事が指摘されている。今回の解析から示唆される事として、現在では非小細胞肺癌の臨床試験における主要評価項目として OS が用いられているが、たとえ有効な薬剤であっても PPS が長い事から統計学的に OS の改善を示す事が困難である可能性が考えられる。ただし、今回の研究では PPS に影響を与える要素が真に後治療の有無のみなのか、それとも別の要因も考えるべきか評価されていない。今後の臨床試験では、試験治療の増悪後のパラメーターについても評価する必要があると考えられる。現在非小細胞肺癌の臨床試験の手法として、主要評価項目を従来の OS とすべきかもしくは PFS を代替マーカーとして使用すべきか盛んに議論されているが、今回の研究はこうした議論に一石を投じる結果であり、学位論文として価値ある研究と判断した。

氏名	山崎千尋
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1098号
学位授与の日付	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Application of layer-specific markers in the evaluation of abnormal cytoarchitecture in the olfactory bulb of prokineticin receptor 2 deficient mice. (Prokineticin 受容体2型欠損マウスにおける層特異的神経細胞の形態変異)
論文審査委員 (主査)	教授 重吉康史
	(副主査) 教授 加藤天美
	(副主査) 教授 佐藤隆夫