

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

三浦 陽介 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 High expression of topoisomerase-II predicts favorable clinical outcomes in patients with relapsed small cell lung cancers receiving amrubicin.

（topoisomerase-II高発現はアムルビシンを投与された再発小細胞肺癌患者における良好な予後を予測する）

Lung Cancer 115:42-48, 2018.

Yosuke Miura, Kyoichi Kaira, Reiko Sakurai, Noriaki Sunaga, Ryusei Saito, Takeshi Hisada, Masanobu Yamada.

論文の要旨及び判定理由

小細胞肺癌(SCLC)は肺癌全体の約13%を占め、その2次治療について標準治療は確立されていない。日本ではアムルビシン(AMR)が治療選択肢の一つとして使用可能であり、欧米におけるトポテカン(TOP)との第3相比較試験において有望な結果が報告されているが、現在のところ有望なバイオマーカーは同定されていない。topoisomerase-II (Topo-II)はAMRの治療ターゲットであり、様々ながん腫においてバイオマーカーとしての研究が行われており、乳がんにおいてはAMRと同じアンストラサイクリン系抗がん薬の効果を予測するバイオマーカーの可能性を指摘されている。しかしAMRを投与されたSCLC患者におけるその意義は不明である。そこでAMRを投与された再発SCLC患者においてTopo-IIを免疫染色で評価し、治療効果や予後との関係について検討した。

2004年から2015年までに渋川医療センターと群馬大学医学部附属病院においてAMRを投与された再発SCLC患者83名を対象とした。Topo-II発現は免疫染色で評価し、染色スコアは、組織全体に占める陽性細胞割合に基づいてスコア1から5の5段階で評価した。今回の検討では、スコア1から4を低発現、スコア5を高発現と定義した。Topo-II発現と、患者背景、治療効果、生存期間との関係を解析した。Topo-IIスコアはRefractory relapse症例の方がSensitive relapse症例より有意にTopo-IIスコアが高値であった(3.68 ± 1.07 vs. 3.13 ± 1.08 , $P=0.03$)。Topo-II発現と奏効率・病勢制御率との相関は認められなかった。患者全体において、Topo-II高発現群は低発現群よりも有意にPFSが良好であり(3.3か月 vs. 1.7か月、 $P<0.01$)、OSも良好な傾向が認められた(7.3か月 vs. 6.0か月、 $P=0.14$)。多変量解析において、Topo-II高発現は独立したPFS($P<0.01$)およびOS($P=0.04$)良好因子と同定された。

AMRを投与された再発SCLC患者において、Topo-II過剰発現が予後良好を予測するバイオマーカーであることを同定し、今後前向き試験で検証しうるものと考えられた。これまで解明されていなかった、小細胞肺癌におけるAMR単剤療法の効果予測マーカーとしてのTopo-II発現の意義を初めて報告した三浦氏の功績は今後の医学の発展に寄与しうるものと認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

2018年8月9日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一朗 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史 印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也 印

参考論文

1. The effect of post-progression survival on overall survival among patients with sensitive relapse of small cell lung cancer.

（小細胞肺癌sensitive relapse症例における増悪後生存期間の意義）

Medical Oncology 35(4):45, 2018.

Miura Y, Imai H, Sakurai R, Kaira K, Sunaga N, Minato K, Saito R, Hisada T.

2. High expression of GRP78/BiP as a novel predictor of favorable outcomes in patients with advanced thymic carcinoma.

International Journal of Clinical Oncology 22(5):872-879, 2017.

（進行胸腺癌患者において、GRP78/BiP高発現は予後良好を示す新しい予測因子である）

Miura Y, Kaira K, Sakurai R, Imai H, Tomizawa Y, Sunaga N, Minato K, Hisada T, Oyama T, Yamada M.

3. Prognostic effect of class III β -tubulin and Topoisomerase-II in patients with advanced thymic carcinoma who received combination chemotherapy, including taxanes or topoisomerase-II inhibitors.

（タキサンやトポイソメラーゼ-II阻害薬を含む併用化学療法が行われた進行胸腺癌患者におけるClass III β -tubulinとtopoisomerase-II発現の予後への影響）

Oncology Letter 14: 2369-2378, 2017.

Miura Y, Kaira K, Sakurai R, Imai H, Tomizawa Y, Sunaga N, Minato K, Hisada T, Oyama T, Yamada M.

4. Post-Progression Survival Associated with Overall Survival in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Docetaxel Monotherapy as Second-Line Chemotherapy.

（2次治療としてドセタキセル単剤療法が行われた進行非小細胞肺癌患者において増悪後生存期間は全生存期間と関連する）

Chemotherapy 62(4):205-213, 2017.

Kotake M, Miura Y, Imai H, Mori K, Sakurai R, Kaira K, Tomizawa Y, Minato K, Saito R, Hisada T.