

氏 名 木村 圭佑  
授与した学位 博 士  
専攻分野の名称 医 学  
学位授与番号 博 乙第 4564 号

学位授与の日付 2025 年 3 月 25 日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科  
(学位規則第 4 条第 2 項該当)

学位論文題目 Ramucirumab in second-line advanced colorectal cancer therapy: A study on therapeutic outcomes and hepatic sinusoidal platelet aggregation  
(大腸癌の二次治療におけるラムシルマブ：治療効果と肝類洞への血小板凝集に関する研究)

論文審査委員 教授 大塚基之 教授 富樫庸介 教授 有吉範高

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、進行した大腸癌の二次治療またはサルベージ治療としての肝転移 (LM) の治療におけるラムシルマブ (RAM) の役割を調査しました。36 例のうち、21 例(58%)が RAM と葉酸、フルオロウラシル、イリノテカン (FOLFIRI) を二次治療で使用し、15 例(42%)がサルベージ治療を受けた。全生存期間の中央値は、2 次治療群は 23 か月[95%信頼区間 (CI)、12 - 34 か月]、8 か月(95%CI、5 - 19 か月) だった。36 例のうち、14 例(39%)が化学療法中に肝転移の外科的切除を施行した。6 例が二次治療の RAM と FOLFIRI (RAM - LM) 中に初回の肝転移切除をした。残りの 8 例のうち、ベバシズマブ (BEV) を使用した一次治療 (BEV - LM) 中に 6 例が肝転移切除を行った。CD42b の免疫組織化学分析では、0 (染色なし) から 3 (染色あり) の範囲での血小板凝集スコア (CD42b スコア) が、RAM と BEV の両群ともに、治療期間の増加に伴って減少する傾向が示唆された。BEV LM と RAM - LM の群で、抗 VEGF 抗体治療の平均期間に有意差はなかった。CD42b スコアの中央値は BEV - LM 群 (CD42b スコア中央値、1、範囲 0 - 3、 $P = 0.01$ )と比べて、RAM - LM 群で高かった (CD42b スコア中央値、3、範囲 0 - 3)。RAM が BEV と比較して、肝類洞に血小板凝集を誘導することを示唆した。

#### 論文審査結果の要旨

進行大腸癌治療に抗 VEGFR2 抗体であるラムシルマブ (RAM) が用いられている。本研究では進行大腸癌患者における肝転移に対するラムシルマブ (RAM) の効果を検討した。36 人の患者のうち、21 人 (58%) は RAM+FOLFIRI によるセカンドラインの治療を受け、15 人 (42%) はサルベージ治療を受けた。生存期間中央値はセカンドラインで使用した群では 23 ヶ月、サルベージ治療群は 8 ヶ月だった。36 人中 14 人 (39%) が化学療法中に肝転移の外科的切除を受けたが、そのうち 6 人はセカンドラインの RAM+FOLFIRI 治療中に初めて肝転移切除を受け、残りの 8 人はファーストラインのベバシズマブ (BEV) 治療中に切除を受けた。CD42b を用いた免疫組織化学解析により、抗 VEGF 治療期間が長くなるにつれて血小板凝集スコアが低下する傾向が見られたが、RAM 群の中央値 CD42b スコアは BEV 群よりも高く、RAM と BEV は肝臓の血管内皮での血小板凝集の程度が異なること、これが抗腫瘍効果と関係があること、が示唆された。

委員からは、抗 VEGF 使用期間と CD42b のグレードに負の相関があるとは症例数が少なすぎて言えないのでは、RAM が血小板凝集を促進する知見は他にあるか、OS と後治療の関係、セツキシマブとの比較検討の有無、CD42b の機能、VEGFR への選択制の違いが表現型の違いに関わる可能性、などについての多数の質問が出たが、各質問の意図に応じて現時点で応えられる範囲内の回答をされた。

本研究は RAM が肝臓の血管内皮での血小板凝集を BEV とは異なる程度で誘発し抗腫瘍効果に関わっている可能性を示唆する重要な知見を得たものとして、価値ある業績と認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。