

| | | | |
|-------|--|----|-------|
| 順天堂大学 | 博士 (医学) | 氏名 | 榎田 智弘 |
| 論文題目 | Gene expression profiling to predict recurrence of advanced squamous cell carcinoma of the tongue: discovery and external validation (舌扁平上皮癌における再発を予測する遺伝子発現解析の探索研究および検証研究) | | |

【目的】

口腔扁平上皮癌のうち最も多くを占める舌扁平上皮癌において、術後再発を予測する明確な分子生物学的な因子はない。再発を来した場合の生命予後は極めて不良であることから、新たな再発リスク因子を同定し新たな治療戦略構築の基礎となる知見を得ることを目的とした。

【方法】

根治切除術が実施された局所進行舌癌 26 症例において cDNA マイクロアレイ解析(Affymetrix)による遺伝子発現解析を実施し、術後再発と関連する考えられる遺伝子群を探索した。同遺伝子群による再発予測能は、独立した他の 3 つの口腔扁平上皮癌集団において検証した [GSE31056, GSE42743, GSE41613 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)]。またマイクロアレイ解析で示された予後と関連する遺伝子発現パターンをタンパク質レベルで検証するため、探索試験と同様の背景を有する局所進行舌癌 127 例を対象に免疫組織化学的染色による検証試験を行った。

【結果】

探索試験における教師なし階層型クラスタリングにより、対象は 2 群(Cluster A および cluster B)に分けられ、無再発生存期間は cluster B が有意に長かった (111 日 vs. 未達, $p=0.023$, log-rank 検定)。術後再発を予測する遺伝子として 30 個の遺伝子(再発高リスクと関連する 25 遺伝子、再発低リスクと関連する 5 遺伝子)を同定し、同遺伝子群の発現パターンから個々の症例の再発リスクを予測する予測式を作成した。同 30 遺伝子の発現状況の比較では cluster B と正常扁平上皮間で類似性が示された。

検証試験において再発予測式による再発予後予測は、無再発生存期間 [GSE31055: 無再発生存期間中央値 754 日 vs. 未達, $p=0.026$, log-rank 検定] および疾患特異的生存期間 [疾患特異的生存期間中央値 (GSE42743): 540 日 vs. 未達, $p=0.046$, log-rank 検定 および 同左 (GSE41613): 443 日 vs. 未達, $p<0.001$, log-rank 検定] と有意に相関した。GSE41613 における多変量解析により、予測式による再発高リスクは疾患特異的生存期間の独立した予後不良因子であった [ハザード比 4.171. 95% 信頼区間: 1.793-9.703, $p<0.001$]。

再発低リスクと関連する遺伝子として同定された *KRT4* 遺伝子がコードする蛋白質 Cytokeratin-4 (CK4) について免疫組織化学的染色による検証試験を行った。多変量解析により、腫瘍細胞における CK4 陽性は無再発生存期間 [ハザード比 0.591. 95% 信頼区間: 0.354-0.591, $p=0.045$] および疾患特異的無再発生存期間 [ハザード比 0.333. 95% 信頼区間: 0.159-0.697, $p=0.004$] の独立した予後良好因子であった。また再発を来した 80 例を対象として解析では、CK4 陽性は救済手術および全身化学療法の実施と並び再発から疾患特異的死亡までの期間の独立した予後良好因子であった [ハザード比 0.418. 95% 信頼区間: 0.201-0.870, $p=0.02$]。

【考察】

作成された再発予測式は、高い再現性をもって進行舌癌の術後再発リスクを予測可能であった。治療効果予測因子として確立するためには前向き試験での検証必要である。また、予後予測上重要な遺伝子の発現パターンを免疫組織化学的染色で代替的に評価できたことは、費用対効果や汎用性の観点から好ましい。