

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1956 号

Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis

(子宮内膜癌の原発病変におけるプロモーターレベルのトランスクリプトームからリンパ節転移に関連するバイオマーカーを同定した)

吉田 恵美子 (よしだ えみこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

子宮体癌においてリンパ節転移は重要な予後因子であるが、術前の確実なリンパ節診断法は未確立であり、リンパ節転移の有無を判定するためにリンパ節郭清術が推奨されている。しかし子宮体癌の 80%以上を占める再発低中リスク群におけるリンパ節転移陽性の頻度は 10%程度と稀であり、多くの患者が過剰な郭清による合併症で術後の Quality of Life (QOL) が著しく低下する。このため、リンパ節郭清の実施前にリンパ節転移のない症例を正確に識別する方法が求められている。

我々は、この臨床的問題を解決するため、ゲノム全体のプロモーターレベルの発現を定量化する CAGE (Cap Analysis Gene Expression) 法を用いて子宮内膜癌の原発巣組織の遺伝子発現を解析し、リンパ節転移の有無に相関するバイオマーカー遺伝子の候補抽出を試みた。すなわち再発低中リスク群である子宮内膜癌 grade1 かつ筋層浸潤 50%未満と診断されたリンパ節転移陰性 (LN-) 10 症例と陽性 (LN+) 5 症例の原発巣組織に対して CAGE 法を用いて発現遺伝子の比較を行い、LN-/LN+の識別に有効な可能性を有する候補遺伝子群を抽出した。

その後、115 症例の子宮体癌原発巣組織を用いて定量的 RT-PCR 分析により、リンパ節転移の有無と発現量が最も相関するバイオマーカーとして SEMA3D mRNA および新規プロモーターを有する TACC2 アイソフォームの同定に至った。SEMA3D は LN-群で高発現し ($P < 0.001$)、対照的に TACC2 新規アイソフォームは LN+群で高発現を示した ($P < 0.05$)。さらにこれら 2 遺伝子の発現量差を用いた LN-/LN+識別能評価では、非常に高い識別性能を認めた (area under the receiver operating characteristic curve ; AUC = 0.929)。

我々が同定した高精度バイオマーカーは、子宮体癌における LN-/LN+状態に相関する分子プロファイルを明らかにし、リンパ節転移陰性の再発低中リスク群に対する過剰なリンパ節郭清の回避を助ける診断法開発に可能性を開くものである。