

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2527 号

Local radiotherapy for cancer patients is associated with increased risk of mosaic loss of chromosome Y

癌患者の局所放射線治療は、Y 染色体のモザイク欠失のリスクを増加させる

小林 拓郎 (こばやし たくろう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

Y 染色体のモザイク欠失 (mosaic loss of chromosome Y; mLOY) は、加齢男性の造血細胞で観察される後天的な体細胞変異である。mLOY はがんの診断前よりも診断後の方がより観察されることが過去に報告されていたが、どのような内在的要因やがん治療が、mLOY を促進するのかほとんど知られていない。そこで我々は、順天堂医院で前立腺がんを診断された 348 名を探索コホートとし、年齢と喫煙を調整したロジスティック回帰を用いて、いくつかの病理学的因子および治療法と mLOY の関連を評価した。次に、探索コホートで観察された関連性を独立したサンプルで検討するために、バイオバンクジャパンに登録された 5,090 名の前立腺がん患者を一つ目の検証コホートとし、年齢と喫煙で調整したロジスティック回帰で分析した。さらに、前立腺がんを除く 12,859 名の他のがん患者を二つ目の検証コホートとし、傾向スコア法を用いて解析し、前立腺がん患者で得られた知見を検討した。マイクロアレイの蛍光強度データに基づき、過去の報告から検出可能な mLOY と高レベルな mLOY を定義した。探索コホートでは全体の 8.0% に検出可能な mLOY を認め、加齢と関連していた ( $P$  for trend  $< 0.001$ )。さらに、局所放射線治療は検出可能な mLOY と有意に関連していた (オッズ比 [OR], 2.55 ; 95% 信頼区間 [CI], 1.08-6.50 ;  $P = 0.04$ )。一つ目の検証コホートでは、局所放射線治療は高レベルな mLOY と関連した (OR, 1.77; 95% CI, 1.13-2.71;  $P = 0.01$ )。高レベルの mLOY の年齢および喫煙調整オッズは、局所放射線治療後の経過年数の減少 ( $P$  for trend = 0.003) および放射線量の増加 ( $P$  for trend = 0.003) に伴って増加した。二つ目の検証コホートでも、放射線治療が高レベルな mLOY と有意に関連した (OR, 2.15; 95% CI, 1.74-2.67,  $P < 0.001$ )。本研究は、放射線治療と mLOY の関連を示した初めての報告であり、放射線照射によって造血幹細胞に生じた DNA 損傷が、mLOY を加速させている可能性を示唆している。局所放射線治療に起因すると思われる mLOY の予後への影響については、さらなる研究が必要である。