

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

吉江 秀和

専攻分野：腎泌尿器外科学

コース：

指導教授：力石 辰也

主論文の題目：

A Bioinformatics-to-Clinic Sequential Approach to Analysis of Prostate Cancer Biomarkers using TCGA Datasets and Clinical Samples: A New Method for Precision Oncology?

(TCGAデータセットと臨床検体を用いた前立腺癌予後不良関連遺伝子同定のためのバイオインフォマティクス・クリニクシーケンシャル法：プレシジョンオンコロジー領域において標的遺伝子特定のための新たなツールの提言)

共著者：

Anna S Sedukhina, Kimino Minagawa, Keiko Oda, Shigeko Ohnuma, Nobuyuki Yanagisawa, Ichiro Maeda, Masayuki Takagi, Hiroya Kudo, Ryuto Nakazawa, Hideo Sasaki, Toshio Kumai, Tatsuya Chikaraishi, Ko Sato

緒言

Her2 陽性乳癌に対する trastuzumab や慢性骨髄性白血病に対する imatinib などの分子標的薬治療の成功により癌細胞の増殖や抗癌剤抵抗性を促す特定標的を選択的に阻害する抗癌治療：Precision oncology が注目されている。前立腺癌は一部が治療抵抗性であり予後不良である。この一群を示す biomarker が同定されると precision oncology による効果的治療の導入が期待される。前立腺癌の予後不良関連遺伝子同定のため、bioinformatics-to-clinic sequential 法を確立し実際に解析した。

方法・対象

Bioinformatics-to-clinic sequential は 2 段階の in silico 解析で予後不良関連遺伝子を抽出し、続いて当院の臨床サンプルでその再現性

を確認するものである。本研究では約 200 症例の限局性前立腺癌公共データセット (TCGA) を用い、さらに形態学的に悪性度が高いグリーソンスコア (GS) が 8 以上の症例を対象とした。1 段階目の解析は無再発生存期間 (RFS) に基づき 2 群に分け、短い RFS 群で高発現する遺伝子を同定した。2 段階目の解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて、全遺伝子 (約 2 万遺伝子) の RFS ハザード比 (HR) を計算し、短い RFS と有意に関連する遺伝子 ($p < 0.05$) を同定した。2 段階の *in silico* 解析で抽出された予後不良関連遺伝子候補は、GS 8 以上の限局性、転移性を含む他の前立腺癌データセット (GSE21032) を用い再現性を確認した。また当院で経験した限局性、及び転移性前立腺癌 (約 110 症例) を用いた免疫染色により予後不良関連遺伝子のタンパク発現量と予後の関連を検討した。結果はさらに Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析において、年齢やステージなどの要素の影響を検討した。

臨床検体を用いた検討では、治療抵抗性前立腺癌の一つとして近年注目されている神経内分泌癌との関連も検討した。本検討は神経内分泌分化のマーカーであるクロモグラニン A (CGA) とシナプトフィジンを免疫染色し、発現量を定量し予後不良関連遺伝子発現との関連性を評価した。

本研究は、聖マリアンナ医科大学臨床倫理委員会によって承認を受けた (承認番号 第 3181 号)。

結果

In silico解析：GS8 以上の前立腺癌の予後不良遺伝子の同定

1 段階目の解析において、RFS 1、3、5 年で共通する短い RFS に関連する遺伝子は 8 個あった。2 段階目の解析は 630 遺伝子を抽出した。二つの解析で重複する遺伝子は PEG10 のみであった (HR=3.0844, 95% CI: 1.397-6.812, $p=0.0053$)。他の前立腺癌データセット (GSE21032) を用いた再検討でも PEG10 の過剰発現はより短い RFS に関連していた (HR=11.09, 95% CI: 62.24-2.119E+07, $p=0.0021$)。

臨床検体を用いた検討

臨床検体を用いた検討でも、限局性、転移性を問わず PEG10 のタンパク量の発現の増加は短い RFS と関連していた (HR=3.396, 95% CI: 1.871-5.927, $p < 0.0001$)。この関係は、年齢、初期 PSA レベル、主治療、ステージを相殺しても有意なままであった (HR=2.50, 95% CI: 1.27-4.93, $p=8.11E-03$)。

神経内分泌マーカーと PEG10 発現の関連

近年 PEG10 発現と前立腺癌の神経内分泌分化の関連が注目されている。PEG10 発現と CGA 及びシナプトフィジンの発現の関連性を評価した。PEG10 の発現増加は、CGA 及びシナプトフィジンの発現と正の相関

があった (CGA: Spearman $r=0.2021$, $p=0.0334$, シナプトフィジン: Spearman $r=0.3022$, $p=0.0013$)。

考察

前立腺癌においてバイオマーカー癌治療を適用するために bioinformatics-to-clinic sequential 解析を確立した。in silico 解析は、その手法によって時に不確実性が問題となる。それを補うため、2段階 in silico 解析、他の database、臨床検体での再現性を確認した。本検討により、PEG10 が前立腺癌の予後不良を示す新規バイオマーカーであることを示した。また PEG10 発現は治療抵抗性前立腺癌のひとつである神経内分泌腺癌を予測し得る。PEG10 は precision oncology による癌治療のための魅力的な標的となりえ、また bioinformatics-clinic approach は、precision oncology 領域において標的遺伝子を特定するための有効なツールである。