

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

吉江 秀和

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

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・クリニックシーケンシャル法：プレジ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)

掲載誌 Oncotarget 2017; (in press)

主査 柴垣 有吾

副査 中島 貴子

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値] 癌細胞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新たながん治療：Precision oncology は一部の癌への応用に留まっている。前立腺癌の一部は予後不良（再発）だが、この一群の治療標的となりうる biomarker はまだ同定されていない。本研究では bioinformatics-to-clinic sequential 法という新たな手法を確立、再発性前立腺癌の新規 biomarker の探索を目的とした。本法では in silico 解析を 2 段階に行うことで、同解析の本質的な問題である不確実性を補った。具体的には癌ゲノムアトラスデータセット（TCGA）を用い、形態学的に高悪性度（グリーソンスコア GS 8 以上）の前立腺癌 201 症例を対象とし、無再発性生存期間（RFS）を術後 1, 3, 5 年の観察時点での長短 RFS の 2 群に分け、各時点の再発に共通して関連する 8 遺伝子を同定した。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いて、全遺伝子（約 2 万）で再発のハザード比を計算し、短 RFS と有意に関連する 630 遺伝子を同定した。この 2 段階 in silico 解析で重複する遺伝子は PEG10 のみであった。PEG10 の過剰発現 (z score ≥ 1) 患者はそうでない者に比較し、生存時間解析で有意に再発が多く (log rank p=0.0033)、短 RFS に関連した (HR 3.0844, 95%CI 1.397-6.812)。別の前立腺癌のゲノムデータベース (GSE21032) を用いた検討でも PEG10 の過剰発現は短い RFS に関連していた (HR 11.09, p=0.0021)。生存時間解析でも、PEG10 の過剰発現は TCGA, GSE21032 の両データセットで有意な再発リスク因子であった。さらに当院の前立腺癌患者で GS 8 以上の 112 例の臨床検体を用い、PEG10 の免疫染色で蛋白発現を検討し、Cox 解析を施行したところ、PEG10 強発現例は短い RFS と有意に関連した (HR 3.51, 95%CI 1.84-6.70)。この関連は年齢、初期 PSA、主治療、ステージで調整しても有意であった (HR 2.50, 95%CI 1.27-4.93)。さらに、前立腺癌の既知予後不良因子である神経内分泌分化のマーカーである chromogranin A (CGA), synaptophysin の発現と PEG10 の関連 (spearman) を検討したところ、有意な関連を認めた (CGA: r=0.2021, p=0.0334, synaptophysin: r =0.3022, p=0.0013)。本研究では治療ターゲットとなるような予後不良前立腺癌の新規 biomarker 候補の同定のみならず、biomarker 探索を in silico 解析で行う新規の有用な手法を開発した点で大変に意義深いものである。

[審査概要] 審査は平成 29 年 11 月 9 日に主査、副査 2 名および 4 名の陪席のもとに行われた。PowerPoint Slide プレゼンテーションの後、審査員より予後アウトカム の定義、対象設定や 2 段階 in silico 解析の妥当性、PEG10 の機能・調整機構、他の Biomarker 候補、臨床応用の可能性などにつき、約 40 分の質疑応答が行われた。申請者は数々の質疑に対して、明確かつ丁寧に回答し、研究およびその周辺領域の十分な知識を証明し、研究者としての品格と熱意が感じられた。英文読解は関係論文の一部を和訳し、学位取得に妥当な語学力があると判断した。以上より、学位取得に値すると判定した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]
上記のように、申請者は当該研究領域において高い専門性、研究能力、幅広い知識、さらには語学力を有していると判断した。又、発表の態度は常に真摯、誠実で礼儀正しく、学位授与に相応しい人物であると思われた。