

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

岩田 鉄平

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 A New Bioinformatics Approach Identifies Overexpression of GRB2 As a Poor Prognostic Biomarker for Prostate Cancer
(新しいバイオインフォマティクスアプローチによって同定した前立腺癌における予後不良のバイオマーカーとしてのGRB2の過剰発現)

掲載誌 Scientific Reports 2021; 11: 5696

主査 津川 浩一郎

副査 砂川 優

副査 山本 博幸

[論文の要旨・価値] 現在臨床では前立腺癌の悪性度を判定するために形態学的特徴に基づく9段階評価のグリソンスコア(GS)が使用されている。今回、 $GS \geq 8$ の高悪性度前立腺癌におけるさらなる予後不良因子について検討する目的でバイオインフォマティクス分析を行い因子の同定、さらに臨床検体による検証を行った(IRB承認3181号)。**【結果】**米国の大型癌ゲノムプロジェクトで20種類以上の癌種について網羅的な解析がなされたTCGAデータセットより、 $GS \geq 8$ の前立腺癌は201例選択され、関連する遺伝子は18,393個抽出された。Cox回帰モデルで定義したカットオフ値に基づき、予後に関連する遺伝子を選択したところ4,956個の遺伝子が抽出された。さらにその発現量を標準正規分布に表出し、Zスコア+1以上、あるいはZスコア-1以下の遺伝子を選択したところ613個の遺伝子が予後不良に関連していた。それらを経路分析(IPA)したところ、生存期間の短い集団において11の経路が有意にアップレギュレーションされていた($p < 0.05$)。GRB2(シグナル伝達カスケードを活性化する機能を有するアダプタータンパクの一つ)はこれらの経路のうち大部分(10の経路)に関与しており、高悪性度前立腺癌の予後と強く関連する因子であることが示唆され、以後の研究ではGRB2の発現に注目した。TCGAデータセットを用いてGRB2のmRNA量が無再発生存期間(RFS)に影響を与えるかを検討したところ、GRB2過剰発現群のRFSの中央値は12.08カ月でGRB2低発現群(31.91カ月)と比較して有意に短かく($p = 0.0002$)、GRB2の過剰発現は独立してRFSの短縮に関連していた($HR = 2.410$, $p < 0.001$)。さらに聖マリアンナ医科大学病院で前立腺生検が施行された107症例を用いてGRB2のタンパク発現がRFSに影響を与えるかを免疫組織染色法で検討したところ、GRB2過剰発現群のRFSの中央値は2.33カ月でGRB2低発現群(22.24カ月)と比較して有意に短かく($p = 0.0003$)、GRB2の過剰発現は独立してRFSの短縮に関連していた($HR = 2.058$, $p < 0.05$)。**【結論および評価】**GRB2の過剰発現は $GS \geq 8$ の前立腺癌の予後不良因子であることが証明された。GRB2は高悪性度前立腺癌の新規治療標的となる可能性があり、本論文は価値ある報告と評価された。

[審査概要] 審査は主査、副査2名と菊地指導教授はじめ数名の陪席者にて行われた。約20分間の発表は理解しやすく工夫された内容であった。質疑応答では、解析手法を含む研究デザインの妥当性、高悪性度群をさらに亜分類することの意義、などが討議され、概ね丁寧な回答があった。前立腺癌治療におけるGRB2分子の意義について意欲を持って語った。

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] 本研究ならびに関連領域に関しての専門的知識は十分で研究への貢献度も高く、研究遂行能力も評価された。審査には真摯な態度で、礼儀正しく、研究に対する熱意が感じられた。英語読解力は引用英文文献の一編を指定し、その場での和訳を行い、十分な読解力があると判断した。以上より、申請者の岩田鉄平君は学位授与に値すると判断された。