



Title	Prognostic Significance of WT1(Wilms' Tumor Gene)mRNA Expression in Soft-Tissue Sarcoma
Author(s)	外堀, 司
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46188
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	そと ぼり つかさ 堀 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20132 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Prognostic Significance of <i>WT1</i> (Wilms' Tumor Gene) mRNA Expression in Soft-Tissue Sarcoma (軟部肉腫における WT1 mRNA 発現の予後因子としての意義)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉川 秀樹 (副査) 教 授 青 笹 克之 教 授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

WT1 遺伝子は Wilms 腫瘍を生じる WAGR 症候群の解析から Wilms 腫瘍の原因遺伝子として 11p13 から単離された遺伝子である。WT1 は zinc finger 構造をもつ転写因子で、PDGF-A、IGF-IR、c-myc といった分化、増殖、アポトーシスに関連する遺伝子を制御していると考えられている。正常組織での WT1 発現は、性腺、子宮、腎臓、中皮などに限られている。WT1 は当初は癌抑制遺伝子として捉えられていたが、近年腫瘍の悪性化をもたらす因子であることを示唆する報告も多くなされている。また、さまざまな悪性腫瘍で WT1 の高発現が報告されており、白血病、乳癌、精巣腫瘍において患者の予後や腫瘍の悪性度と WT1 発現量が相関することが示されている。本研究では軟部肉腫における WT1 mRNA 発現レベルと臨床病理学的因子との相関および予後因子としての意義を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

1988 年から 2002 年にかけて大阪大学整形外科および大阪府立成人病センターで初回治療を受けた軟部肉腫症例 52 例（悪性線維性組織球腫 14 例、滑膜肉腫 10 例、脂肪肉腫 10 例、悪性末梢神経鞘腫 5 例、平滑筋肉腫 5 例、その他 8 例）を対象とした。正常軟部組織サンプルとして変形性関節症や良性骨軟部腫瘍に対する手術を受けた患者から 13 検体（脂肪 5、筋肉 5、滑膜組織 3）を採取した。手術検体から抽出した RNA から逆転写酵素を用いて cDNA を作成し、WT1 mRNA 発現レベルを定量的リアルタイム PCR で計測した（WT1 を高発現するヒト白血病細胞株 K562 の発現レベルを 1.0 と設定）。この結果軟部肉腫における WT1 mRNA 発現レベルは正常組織に比べて有意に高い値を示した（中央値 2.2×10^{-3} vs 8.7×10^{-5} 、 $P=0.0212$ ）。軟部肉腫の病理組織型と WT1 mRNA 発現レベルに明らかな相関は認められなかった。軟部肉腫 4 例について Western blot を行い WT1 蛋白発現量を調べると、mRNA 発現レベルと正相関することが観察された。

軟部肉腫における WT1 mRNA 発現レベルの中央値が 2.2×10^{-3} であったため、0.01 をカットオフ値として患者を 2 つの群に分けて比較すると、WT1 低発現群は高発現群に比べて有意に高い疾患特異的累積生存率を示した（log-rank test、 $P=0.0182$ ）。また性別、年齢、原発部位、腫瘍の深さ、大きさ、組織学的悪性度、初診時遠隔転移

の有無といった臨床病理学的因子と WT1 mRNA 発現レベルの間に有意な相関は認められなかった。治療方法（手術術式、化学療法、放射線療法の有無）と WT1 mRNA 発現との間にも相関はなかった。

様々な臨床病理学的因子と生存率との相関を単変量解析で検討すると、WT1 mRNA 発現レベル以外に年齢、組織学的悪性度、初診時遠隔転移にも有意差が認められた。次にこれら4つの因子を用いて Cox 比例ハザードモデルにて多変量解析を行った結果、WT1 mRNA 発現レベルは独立して有意な予後因子であることが示唆された（ハザード比 2.6、 $P=0.0488$ ）。

〔総括〕

本研究により、軟部肉腫において WT1 mRNA 発現が正常軟部組織に比べて高発現しており、独立した予後因子としても有用である可能性が示唆された。さらに近年、白血病、肺癌、乳癌において WT1 ペプチドを分子標的とした腫瘍特異的免疫療法の有効性を示すデータが報告されてきているが、同様に軟部肉腫でも WT1 が分子標的治療のターゲットとなりうる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

軟部肉腫は間葉系細胞を起源とする悪性腫瘍であるが、比較的まれであり組織学的に多様であるため、その分子的な予後因子には確立されたものはほとんどない。本研究の目的は軟部肉腫における WT1 mRNA 発現レベルと臨床病理学的因子との相関および予後因子としての意義を検討することである。材料として軟部肉腫の初回治療症例 52 例と、正常軟部組織として 13 例が用いられた。WT1 mRNA 発現レベルを定量的リアルタイム RT-PCR で計測した（ヒト白血病細胞株 K562 の発現レベルを 1.0 と設定）。この結果軟部肉腫における WT1 レベルは正常組織に比べて有意に高い値を示した（ $P=0.0212$ ）。0.01 をカットオフ値として患者を2つの群に分けて比較すると WT1 低発現群は高発現群に比べて有意に高い疾患特異的累積生存率を示した（ $P=0.0182$ ）。他の臨床病理学的因子と WT1 mRNA 発現レベルに有意な相関は認められなかった。多変量解析で WT1 mRNA 発現レベルは独立して有意な予後因子となることが示唆された（ハザード比 2.6、 $P=0.0488$ ）。これらの結果から、WT1 が軟部肉腫において臨床的に有用な予後因子となり、分子標的治療のターゲットとなり得る可能性を示唆する研究として本研究は学位の授与に値すると考えられる。