The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prediction of recurrence in advanced gastric cancer patients after curative resection by gene expression profiling
Author(s)	本告, 正明
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46306
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　本告正明（もとおり まさあき）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　20130　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　Prediction of recurrence in advanced gastric cancer patients after curative resection by gene expression profiling
（遺伝子発現プロファイリングによる進行胃癌治癒切除後の再発予測）

論文審査委員　（主査）
教　授　門田　守人

（副査）
教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論文内容の要旨

〔　目的　〕

進行胃癌においては治癒切除が行われても、高率に術後再発が認められ、その予後は未だ不良である。局所の形態学に基づいた進展度診断と長期予後の関係を解析することにより臨床病期を定めることに成功したが、個々の症例の予後や術後再発を予測することについては限界があると考えられる。一方、胃癌をはじめ多くの癌の発育・進展には多数の遺伝子群が多段階に複雑に関与しているため、体系的な遺伝子発現解析により癌の生物学的特性を表現しようとする試みがさかんに行われるようになった。そこで、遺伝子発現プロファイリングによる進行胃癌治癒切除後の再発予測診断の可能性について検討した。

〔　方法　〕

術前無治療で、治癒切除の行われた深達度 mp 以深の進行胃癌 40 症例（estimation set、術後 3 年以上再発なし：21 例、術後再発あり：19 例）の原発巣を対象とした。胃癌、および、胃正常粘膜の cDNA ライブラリーを作成し、ランダムシークエンスによって得られた遺伝子群に加えて、文献上胃癌の発育・進展に深く関与する遺伝子群から得た 2304 遺伝子について、遺伝子特異的プライマーを作製し、ハイスループットな遺伝子発現解析ツールの 1 つである PCR 法をベースとした PCR-array 法による体系的遺伝子発現解析を行った。signal-to-noise ratio を用いて無再発群と再発群との間で発現量の異なる遺伝子をランキングし、weighted voting 法と leave-one-out 交差検証法により最も正診率の高い遺伝子セットと判別式を決定し、各症例を無再発予測群と再発予測群に選別する再発予測システムを構築した。次いで、先の解析には用いていない独立した進行胃癌 20 症例（validation set、無再発群：11 例、再発群：9 例）に対してこの予測システムを検証し、無再発予測群と再発予測群との間で術後無再発生存期間について検討を行った。さらに、従来の臨床病理学的因子と本システムを組み合わせることの有用性についても検討した。

〔　成績　〕

Estimation set において leave-one-out 交差検証法により最も高い正診率（80%）を得たランキング上位 29 個の遺

伝子を用いて、再発予測システムを構築した。この29遺伝子には、*TRADD*、*HSP40*、*ERBB2*、*CTSD*など過去に胃癌や他の癌の悪性度との関連が報告されている遺伝子が含まれていた。Validation set 20症例におけるこのシステムのPositive Predictive Value（PPV、再発予測群の正診率）、Negative Predictive Value（NPV、無再発予測群の正診率）、accuracy（全症例の正診率）はいずれも75%であり、再発予測群は無再発予測群より無再発生存率は有意に不良であった（p=0.0125）。また、従来の臨床病理学的因子でみると、腫瘍径（5 cm以下 vs 5 cm超）、リンパ節転移（N0, 1 vs N2, 3）、病期（stage I/II vs stage III/IV）のいずれの因子についても、低進行度群における本システムのaccuracyは、高進行度群よりも高かった（88.9% vs 63.6%、84.6% vs 57.1%、81.8% vs 66.7%）。とくに、低進行度群におけるNPVはいずれの臨床病理学的因子においても100%であった。

〔　総括　〕

29遺伝子を用いた再発予測システムにより75%のaccuracyで進行胃癌治癒切除後の再発予測が可能であった。本システムは低進行度群に対してはよりaccuracyが高く、とくに、NPVは100%であった。一方、高進行度群は低進行度群に比べて遺伝子変異が蓄積されており、遺伝子発現が複雑になっているため、本システムのaccuracyは低いと考えられた。今後、病期等の臨床的進行度をそろえた解析が望まれる。以上より、本システムは従来の臨床病理学的因子と組み合わせることにより有用であることが示された。術後のフォローアップや補助化学療法の適応決定に際し、本システムによる再発リスクの判定は有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

進行胃癌では治癒切除が行われても、高率に術後再発が認められるが、その予測は従来の臨床病理学的な診断だけでは限界がある。胃癌をはじめ多くの癌の発育・進展には多数の遺伝子群が複雑に関与し、その生物学的特性は原発巣の遺伝子発現パターンに大きく影響されると考えられるようになり、遺伝子発現プロファイリングが新たな癌の悪性度診断に成果をあげている。

治癒切除の行われた進行胃癌40症例を対象とし、胃癌のcDNAライブラリー及び、文献上発育・進展に深く関与する遺伝子群から得た2304遺伝子について、PCR-array法による遺伝子発現プロファイリングを行った。両群間で統計学的に発現量の異なる29遺伝子を用いた再発予測システムを構築し、独立した20症例を用いて検証したところ、accuracyは75%であった。また、多変量解析でも本システムは腫瘍径や病期といった従来の予後因子とは独立した新たな再発予測因子であった。今後の胃癌治療において、本知見の臨床応用への可能性が示され、本研究は学位に値するものと認める。