



Title	Molecular prediction of early recurrence after resection of hepatocellular carcinoma
Author(s)	吉岡, 慎一
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54071
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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	よし 吉 岡 慎 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 3 4 2 2 号
学位授与年月日	平成 21 年 10 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Molecular prediction of early recurrence after resection of hepatocellular carcinoma (肝細胞癌に対する分子生物学的手法を用いた術後早期再発予測診断)
論文審査委員	(主査) 教 授 森 正樹 (副査) 教 授 土岐祐一郎 教 授 林 紀夫

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

肝細胞癌は根治切除後も残肝再発の頻度が高い予後不良な癌である。なかでも術後早期再発するものは予後不良であり、血管侵襲陽性、多発腫瘍、5cm以上の腫瘍径が早期再発の臨床病理学的な予測因子とされている。しかし、このような症例は全体の約4割程度にとどまり、また、予測因子を認めない症例のなかにも早期再発する予後不良な症例が混在するため、肝細胞癌の予測診断は極めて困難とされている。

残肝再発の機序には様々な分子機構が関与していると考えられ、分子生物学的成果の臨床応用により、新たな診断法を基盤とした肝細胞癌の治療体制確立が期待されている。一方、網羅的遺伝子発現解析技術の発展により、肝細胞癌原発巣には予後を規定する特有の遺伝子発現プロファイルが内在する可能性が示唆されるようになった。

そこで、今回われわれは、遺伝子発現プロファイル解析手法を用いて、肝細胞癌の早期再発に対する分子生物学的な予測診断の可能性について検討した。

〔 方 法 〕

治癒切除された139例の肝細胞癌原発巣を対象に、ヒト全遺伝子を搭載したマイクロアレイを用いて遺伝子発現情報を取得した。血管侵襲陰性、単発、腫瘍径が5cm以下で、臨床病理学的早期再発予測因子を持たない88例のうち、治癒切除後24ヶ月以内に肝内多発再発した予後不良群21例(Group A)と、治癒切除後36ヶ月以上無再発生存した予後良好群21例(Group B)を比較して、早期再発に関与する特有の遺伝子発現プロファイルを同定し、遺伝子予測診断システムを構築した。中間的予後を示した残り46例 (Group C)を対象にこの診断システムの予後予測能を検証した。さらに、臨床病理学的な早期再発因子のいずれかを有する独立した51例(Group D)に対し、同様の検証を行った。また、Group CおよびGroup Dをあわせた97例を対象に、遺伝子予測診断システムの有用性を、種々の臨床病理学的因子と合わせ単変量および多変量解析にて検証した。

〔 成 績 〕

早期再発に関与する遺伝子群には、癌の発育進展や予後に関与する遺伝子(PPARBP、RREB-1、HDAC-1、BCOR、BCL2、BIRC5)などが含まれていた。pathway network解析ではP38 MAPK signaling およびPPARα/RXRα Activation signalingの関与が示唆された。

予測診断システムによりGroup C、Group Dに対する予測診断では、それぞれ予後の異なる2群 (disease-free survival [DFS]: $p = 0.029$, overall survival [OS]: $p = 0.0043$, DFS: $p = 0.0011$, OS, $p = 0.035$)に判別することが可能であった。

遺伝子予測診断システムの有用性は、単変量解析にてDFS: $p < 0.0001$, OS: $p = 0.0004$ 、他の臨床病理学的因子との多変量解析では、DFS: $p < 0.0001$, hazard ratio = 3.29, OS: $P = 0.013$, hazard ratio = 13.28となり、独立した予後因子となることが示された。

〔 総 括 〕

肝細胞癌原発巣に内在する早期再発に特徴的な遺伝子発現プロファイルを同定し、独立した予後因子となる遺伝子予測診断システムを構築した。

従来の臨床病理学的情報に加え、分子生物学的手法を用いた肝細胞癌の遺伝子診断システムを応用した診断法は、個々の症例に応じた最適な治療法を選択することにつながり、肝細胞癌全体の治療成績向上に貢献すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

肝細胞癌は根治切除後も残肝再発の頻度が高い予後不良な癌である。なかでも術後早期再発するものは予後不良であり、血管侵襲陽性、多発腫瘍、5cm以上の腫瘍径が早期再発の臨床病理学的な予測因子とされている。しかし、このような症例は全体の約4割程度にとどまり、また、予測因子を認めない症例のなかにも早期再発する予後不良な症例が混在するため、肝細胞癌の予測診断は極めて困難とされている。残肝再発の機序には様々な分子機構が関与していると考えられ、分子生物学的成果の臨床応用により、新たな診断法を基盤とした肝細胞癌の治療体制確立が期待されている。一方、網羅的遺伝子発現解析技術の発展により、肝細胞癌原発巣には予後を規定する特有の遺伝子発現プロファイルが内在する可能性が示唆されるようになった。

そこで、今回われわれは、全遺伝子を対象としたDNAチップによる網羅的遺伝子発現プロファイル解析手法を用いて、肝細胞癌の早期再発に対する分子生物学的な予測診断の可能性について検討した。

42例の予後の異なる2群を比較することにより構築された、172遺伝子を用いた遺伝子診断にて、97例の独立した症例を予後の異なる2群に有意差をもって判別することが可能であった。

他の臨床病理学的因子との多変量解析では、遺伝子診断の結果は独立した予後因子となることが示された。

従来の臨床病理学的情報に加え、分子生物学的手法を用いた肝細胞癌の遺伝子診断システムを応用した診断法は個々の症例に応じた最適な治療法を選択することにつながり、肝細胞癌全体の治療成績向上に貢献すると考えられ、臨床的意義は大きく、学位に値するものと認める。