The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Gene Expression Profile Prospectively Predicts Peritoneal Relapse after Curative Surgery of Gastric Cancer
Author(s)	竹野, 淳
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54236
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

【101】

氏　　名	竹　野　　淳（たけの　あつし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３６７０　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Gene Expression Profile Prospectively Predicts Peritoneal Relapse after Curative Surgery of Gastric Cancer （胃癌原発巣の遺伝子発現プロファイルは根治切除後の腹膜再発を予測できる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　土岐祐一郎 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

進行胃癌は根治切除後も高率に再発をきたす予後不良な疾患である。胃癌の再発形式では腹膜再発の頻度が最も高く、そのリスクが予測できるようになれば、術後の治療選択や経過観察に有用で、進行胃癌の予後向上に寄与することが期待される。しかし、患者個別の再発予測は従来の病期診断の基となるTNM分類や、腹腔内細胞診などの臨床病理学的な分類では困難である。一方、癌の転移能は潜在的に原発巣に内在するという考え方に基づき、体系的な遺伝子発現解析を用いてさまざまな固形癌の新たな分類や予後予測など個別化医療が検討されている。実際に臨床応用の成功例として、乳癌ではMammaPrint™ とOncotypeDX™という２つの遺伝子発現を用いた予後予測モデルがすでに実臨床に導入されている。しかし、胃癌を含めた消化器癌では、比較的小規模の症例による後向き研究にとどまる報告は散見されるが、多数症例での前向き検証や臨床応用されているものはない。われわれは、胃癌原発巣の遺伝子発現プロファイル解析によって腹膜再発に重点をおいた予測診断システムを構築し、学習と検証を繰り返すことで頑健性を高めた解析手法を用いて予測診断能を算出し、その精度を独立症例で前向きに検証した。

〔　方　　法　〕

深達度ss以深、術前無治療の進行胃癌141例の原発巣を対象としてmRNAを抽出し、ヒト全遺伝を搭載したオリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。まず、2003年～2004年3月に手術を受けたレトロスペクティブ群56例（無再発38例、播種再発18例）に対してweighted voting (WV) 法、linear discriminant analysis (LDA)法、support vector machine (SVM) 法 、neural networks analysis (NNET)法の4種類の判別式を用いて、500回無作為に学習・検証セットを入れ替えて診断精度について検討した。またレトロスペクティブ群においてこの遺伝子診断の予後に与える影響を検討した。さらにレトロスペクティブ群全体を用いて、無再発群と再発群で発現量に差がある遺伝子群を抽出した。この遺伝子発現プロファイルを用いて2004年4月以降に手術を受けたプロスペクティブ群85例に対して前向きに予測診断をおこない、その精度を検証した。

〔　成　　績　〕

レトロスペクティブ群56例に対する解析で、4種類の判別式の中で最も高い感を示したWV法を用いると、平均で68％の予測診断率が得られた。レトロスペクティブ群において予測診断によって識別された無再発予測群と再発予測群には腹膜無再発率で有意な差が見られた（Log rank test p=0.012）。また無再発予測群と再発予測群で発現量に差がある22遺伝子群を抽出した。この遺伝子発現プロファイルを用いてプロスペクティブ群85例に対して前向きに予測診断能を検証した。85例のうち15例が腹膜再発し、37例は3年以上無再発であったが、遺伝子診断によって全体で76.9%（40/52）の診断率、66.6%（10/15）の予測感度で腹膜再発予測が可能であった。また、プロスクティブ群での無再発予測群と再発予測群において、腹膜無再発率で有意な差が見られた（Log rank test p=0.0017）。また遺伝子診断は従来の臨床病理因子を含めた単変量解析、多変量解析いずれにおいても独立した腹膜再発の予後因子であった。

〔　総　　括　〕

レトロスペクティブ群において500回の無作為入れ替えを行い、この予測診断の頑健性、再現性を確認でき、さらに無再発予測群と再発予測群には腹膜再発率で有意な差を認めた。また、前向き予測診断を行ったプロスペクティブ群においても、高い予測診断率を示し、遺伝子診断が腹膜再発の独立予後因子であることがわかった。以上のことから胃癌原発巣に内在する遺伝子発現プロファイル診断は、前向きな個別の腹膜再発リスクの予測に有用であると考えられた。遺伝子診断によって腹膜再発高リスクと診断された症例に対しては、不顕性の再発病変に対する腹腔鏡を用いた積極的な再発早期診断や抗癌剤の腹腔内投与など腹膜播種に効果が高い治療を行うことによって、進行胃癌全体の予後を改善できる可能性があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、進行胃癌の最たる再発形式である腹膜播種に着目し、胃癌原発巣に内在する腹膜播種関連の遺伝子発現プロファイルを用いて、前向きな腹膜播種再発予測診断について検討している。胃癌の遺伝子発現プロファイルを用いた予測診断に関して、多数症例での前向き検証や臨床応用されているものはない。本研究では、140 例を越える大規模な症例に対して、学習と検証を繰り返すことで頑健性を高めた解析手法を用いて予測診断能を算出し、その精度を独立症例で前向きに検証している。また、遺伝子診断によって腹膜播種再発高危険群を同定できれば、積極的な再発早期診断や術後補助治療の強化することで、予後改善の可能性があると考えられる。胃癌原発巣に内在する遺伝子発現プロファイルを用いた、前向きな腹膜播種再発予測診断の妥当性を示した本研究は、個別化治療による胃癌治療成績向上に寄与すると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。