



Title	ゲノム解析による膀胱癌術後予後予測に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	小野, 雅人
Description	配架番号 : 2930
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16554号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95850
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ONO_Masato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小野 雅人

学 位 論 文 題 名

ゲノム解析による膵癌術後予後予測に関する研究

(Studies on predicting postoperative prognosis of pancreatic cancer using genomic analysis)

【背景と目的】

膵癌は最も予後の悪い癌の一つで、唯一外科切除で長期生存が期待されるものの、再発も多く、治療が難しいのが現状である。一方で近年、術後長期生存例も散見されるようになり、早期再発や長期生存の予測が適切な治療選択の判断基準に欠かせない。膵癌の臨床的特徴から、生存予測や治療法の決定に関わるバイオマーカーが必要である。CA19-9を筆頭としたバイオマーカー、リキッドバイオプシーやエクソソーム解析などを用いて外科的切除後の短期・長期予後を予測する試みも相当数行われているが、単一の指標では生存予測が困難なのが現状である。膵癌のマーカーの一つとして、癌化に関連する遺伝子変異があげられる。腫瘍ゲノム解析は患者の転帰を正確に予測するために有用であり、大規模コホートを含むいくつかの研究において検証されている。また、癌抑制遺伝子変異は、機能喪失表現型をもたらすことが知られているが、一部の癌抑制遺伝子の機能を考慮すると、ミスセンス変異はトランケート変異よりも予後不良に関連する可能性があると報告されている。卵巣癌において、*TP53* の特徴的なミスセンス変異が、他のミスセンス変異やトランケート変異に比べ全生存率及び無再発生存率の悪化との関連が示されているが、膵癌では変異形式と予後の関連について分析されていない。

そこで、変異形式の違いを考慮したゲノムプロファイルと臨床パラメーターを組み合わせることで、膵癌患者の予後予測が行える可能性を考え、術後生存期間の大きく異なる患者群のゲノムプロファイルと臨床データを検証することとした。

【対象と方法】

北海道大学病院で2000年から2016年に外科手術を行った膵癌患者310例のうち、術後5年以上生存を得ている「長期生存例」32例と、術後に再発し術後6か月から12ヶ月以内に死亡した「早期再発死亡例」34例の外科切除材料を用いた。膵癌で高頻度に変異するがん関連遺伝子18種に対し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行い、長期生存例と早期再発死亡例におけるゲノムプロファイルの違いを解析した。同症例のp53、SMAD4とp16の免疫染色を行い、遺伝子変異との関連を解析した。また、*TP53* 変異形式と予後の関連についての検証のために、149名の米国の大規模データベース（TCGA データベース）を使用し、解析を行った。

以上の解析結果から、長期生存確率を算出するスコアリング式を作成した。スコアリング式の妥当性を検証するために、310例以降に行われた2018年までの膵癌手術患者のうち、長期生存例11名、早期再発死亡例10例をバリデーションコホートとして設定し、解析を行った。

【結果】

ゲノム解析の結果、癌抑制遺伝子 *TP53* の変異形式が予後に関連することが示された。変異なし、ト

ランケート変異，ミスセンス変異の順に予後不良と関連していた。TCGA データベースによる検証でもトランケート変異例に比べミスセンス変異例は予後不良であり，上記結果の正確性が裏付けられた。

他に，*TP53* と並ぶ主な癌抑制遺伝子である *SMAD4* 変異の有無も予後への関連が示された。この 2 つの遺伝子変異をスコア化し[*TP53* (0：変異無し，1：トランケート変異，2：ミスセンス変異) +*SMAD4* (0：変異無し，2：変異あり)]，腫瘍マーカーCA19-9 値 100 U/mL を閾値として[0：≤100，1：>100]両者を組み合わせた予後予測モデルを作成した。予後予測モデルの計算式に各症例を当てはめて，各症例の予後予測スコアを計算した。感度と特異度を考慮し，予後予測スコア 60%をカットオフ値に設定した (Kappa 値=0.664)。バリデーションコホートにおいて，予後予測モデルを使用したスコアと，長期生存例および早期再発死亡例の分布から，予後予測モデルの有効性が示された(Kappa = 0.452)。

【考察】

癌抑制遺伝子の機能の喪失は 2 つの対立遺伝子の欠失または不活化に応答して発生し，ナンセンスおよびフレームシフト変化により通常は切断が生じる。一方で，特定の *TP53* ミスセンス変異は，*TP53*WT に対する *TP53* トランケート変異のドミナントネガティブ効果を超えた発癌機能を示す可能性がある。その際は機能喪失型変異と比較して，腫瘍形成性と薬剤耐性が増強される。*TP53* ミスセンス変異が，膵癌におけるグアノシン三リン酸アーゼ活性化タンパク質のアイソフォームの発現を促進したことが証明されている。これらの要因が *TP53* において WT，トランケート変異，ミスセンス変異と順に予後不良につながるものが想定される。本研究で *TP53* 変異形式と免疫染色間の相同性がみられたが，これまで免疫染色パターンは十分に分類されておらず，より大規模なデータセットでの検証が必要と考える。

CA19-9 が現時点で使用可能な最も有用な膵癌のバイオマーカーであるが，約 5～10%の割合でレイス抗原陰性者が存在し，CA19-9 がマーカーとして機能しないことを考えると，CA19-9 単独ではなく他の因子も生存予測の要因に加えるべきである。変異スコアを含めて解析を行うと，長期生存例と早期再発死亡例の生存予測において高い予測力が得られた。

本研究は後ろ向き研究であることが研究限界としてあげられる。また，膵癌加療に術前補助化学療法を行うことが一般的となった現在では，治療介入前に予後情報を得ることが重要となる。本研究では外科切除標本を用いてシーケンス解析を行ったが，本解析に必要な組織検体は術前に内視鏡超音波吸引細胞診で取得できると想定される。今後，継続的な追跡期間を持つ大規模なコホートで，前向き研究での実証が望まれる。また，化学療法，ctDNA との関連を探ることで，予後予測だけでなく治療内容の選択につながる新たな指標の作成にも大きな役割を果たす可能性があると考ええる。

【結論】

術前に測定可能な *TP53* 変異型と *SMAD4* 変異の遺伝子情報に CA19-9 を組み合わせることで，膵癌外科切除後の生命予後への関連が示された。膵癌の手術戦略において，適切な治療選択に関わる重要なツールとなると考えられる。