



遺伝子発現スコアリングシステムを用いた食道類基底細胞癌の鑑別診断法の構築

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 多田, 武志 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000153

論文内容要旨

<p>しめい 氏名</p>	<p>ただ たけし 多田 武志</p>
<p>学位論文題名</p>	<p>遺伝子発現スコアリングシステムを用いた食道類基底細胞癌の鑑別診断法の構築</p>
<p>【背景】食道類基底細胞癌 (Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus、以下「BSCE」と呼ぶ) は特殊型食道癌に分類される比較的稀な疾患である。その組織型の多様性のため、鑑別診断に難渋することが多く、特に術前内視鏡的生検での鑑別診断は困難といわれている。本研究では、網羅的遺伝子発現解析により得られた遺伝子発現情報から、BSCE に特徴的な遺伝子群を抽出し、鑑別診断精度の高い BSCE 遺伝子発現スコアリングシステムの構築を試みた。</p> <p>【方法】2008 年から 2015 年 7 月の間に当科で経験した食道癌患者 98 名から、手術 57 検体 (BSCE 7 検体を含む)、生検 312 検体 (BSCE 8 検体を含む) を、市販されている食道癌手術ホルマリン固定標本 20 検体 (BSCE 13 検体を含む) を用いて詳細な病理診断を行うとともに、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイルを取得した。BSCE に特徴的な遺伝子群の抽出は以下のとおりに行った。各遺伝子の発現データは、解析対象の検体と、22 種類のヒトがん細胞株から得られた共通リファレンス RNA との発現比から算出し、その遺伝子発現比の値を \log_2 に変換した (以下「変換値」と呼ぶ)。手術 57 検体 (BSCE 7 検体含む) での変換値を用いた解析から、BSCE に特徴的な発現を示す遺伝子群を抽出し、BSCE の遺伝子発現スコアリングシステムを構築した。この手法を用いて生検検体および、市販されている食道癌手術検体を解析し、ROC 曲線を作成することにより、その鑑別診断の精度を検証した。</p> <p>【結果】BSCE 7 検体を含む手術 57 検体の網羅的遺伝子発現解析を行い、全ての検体で発現レベルの変動が小さい遺伝子群を除いた 7,379 遺伝子を抽出した。その 7,379 遺伝子の発現データを用いてクラスタ分析をすることにより、BSCE 検体と非 BSCE 検体を区別できた。BSCE 検体と非 BSCE 検体をより精度良く区別するために、変換値の平均値の差や、t 検定による二群比較で検討を行い、75 遺伝子を絞り込んだ。各検体における 75 遺伝子の変換値を合計した値 (以下「75 遺伝子発現スコア」と呼ぶ) を算出すると、75 遺伝子発現スコアが 56.5 以上で、BSCE 7 検体全てを非 BSCE 検体と区別できた。これを BSCE 遺伝子発現スコアリングシステムとした。この手法を用いて生検検体および市販されている食道癌手術検体を解析した。作成した ROC 曲線から、生検検体では 75 遺伝子発現スコア=40.5 を至適カットオフ値とすると、AUC=0.981、感度 87.5%、特異度 99.0%で、また市販されている食道癌手術検体では 75 遺伝子発現スコア=34.9 を至適カットオフ値とすると、AUC=0.901、感度 92.3%、特異度 71.4%で検出が可能であった。</p> <p>【結論】手術検体を用いて当施設独自の手法を用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、75 個の遺伝子群を抽出し、遺伝子発現スコアリングシステムを構築した。本法を用いることで、生検検体ならびにホルマリン固定標本においても高い鑑別診断能が得られることが確認された。今後、確定診断の得られた症例が集積され、BSCE の病態の解明が進むことが期待できる。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成28年1月12日

大学院医学研究科長 様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

氏 名 多田 武志

学位論文題名 遺伝子発現スコアリングシステムを用いた食道類基底細胞癌の鑑別診断方法の構築

【論文審査要旨】

食道類基底細胞癌(BSCE)は組織型の多様性のため術前診断が困難な希な疾患である。扁平上皮癌に比して予後不良のため、鑑別診断方法の開発が急務となっている。本論文は網羅的遺伝子発現解析技術を応用し、BSCEの鑑別診断に有用な遺伝子発現スコアリングシステムの開発を試みた研究報告である。手術57検体のtest setからBSCE検体と非BSCE検体を鑑別する75遺伝子を抽出し、生検312検体のvalidation setにより生検検体におけるBSCEを感度87.5%、特異度99.0%で鑑別できる遺伝子発現スコアリングシステムを構築した。本研究の成果はBSCEの正確な鑑別診断に関する新知見を有し、食道癌治療に与える影響も大きく、学位論文に値すると判断する。

【審査内容】

審査会では以下の問題点が指摘された。①論文の構成を、手術検体の遺伝子解析から75遺伝子スコアリングシステムの開発と、それを用いた生検検体による評価の二つに分ける。②当初、ホルマリン固定パラフィンブロック材料の遺伝子解析成果も含まれていたが、方法論が異なるため削除する。③生検部位や個数の検討、また実際に臨床応用した場合の課題の考察追加。④その他、図表に関する細かい修正。以上の指摘をもとに本論文が適正に修正されたことを全審査委員で確認した。

論文審査委員 主 査

大竹 徹

副 査

松塚 崇

副 査

引地 拓人