論文要旨

進行性大腸がん患者における遺伝子変異情報を用いた 術後再発リスクの予測モデル構築

生物統計情報学コース

49-236606

吉野 瑠里夏

【背景】大腸がんの術後補助療法は手術後の再発抑制を目的としてステージⅢ、または再発リスクの高いステージⅡの患者を対象に行われる。再発リスクは TNM 分類に基づいて予測されているものの、ステージⅡまたはステージⅢの大腸がん患者の 30%以上は再発を経験するとの報告もあり、TNM 分類に基づく予測では不十分な状況である。一方、がんゲノム研究の進歩に伴い、いくつかの遺伝子変異が大腸がんにおいて予後に影響を与えることが示唆されている。

【目的】大腸がんの術後再発に寄与する遺伝子変異を検討し、遺伝子変異情報を加えた術後再発リスクを予測するためのモデルを構築することである。

【方法】JCOG 大腸がんグループで実施された附随研究である JCOG1506A1 の試験データを使用して、保存病理組織が得られた 602 名の患者を対象とした。大腸がんに関連する 171 個の候補遺伝子のうち、変異頻度が 3%以上の遺伝子 52 個を解析対象とし、遺伝子内で SNV (Single Nucleotide Variant) または INDEL (Insertion and Deletion) が 1 つ以上ある遺伝子を遺伝子変異と定義した。Elastic Net Cox 回帰モデルに基づいて予後に寄与する遺伝子変異を選定し、それらの遺伝子変異情報と臨床情報を用いて予後予測モデルを構築した。さらに、組み合わせ変数をモデルに加え、再発リスクに対する遺伝子変異パターンの影響を評価した。モデルの予測精度は 10 分割交差検証による c-index を用いて評価した。

【結果】 Elastic Net Cox 回帰モデルにより、再発リスクに関連する 6 つの遺伝子が特定され、CTNNB1、KRAS、RNF43 の変異はリスク上昇に、COL6A3、EP300、NOTCH3 の変異はリスク低下に関連することが示唆された。また、組み合わせ変数を加えた解析において、予後不良または予後良好に関連のあるそれぞれ 3 つの遺伝子のうち、遺伝子変異が 1 つ以上ある場合には、再発リスクが上昇および低下する傾向が認められた。臨床情報のみの予測モデル、6 つの遺伝子変異の有無を組み込んだ予測モデル、遺伝子変異パターン変数を組み込んだ予測モデルのオプティミズム補正済み c-index はそれぞれ 0.7009、0.7271、0.7264 であった。臨床情報のみのモデルに対し、遺伝子変異情報および遺伝子変異パターンを加えたモデル間では有意な差は認められなかったものの、両モデルは臨床情報のみのモデルに比べてわずかに高い予測力を示した。

【結論】術後再発リスクの予測において、遺伝子変異情報を加えることにより予測力が向上することが確認され、特定の遺伝子変異が予後に重要な役割を果たすことが示唆された。