

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

snRNAs from radical prostatectomy specimens have the potential to serve as prognostic factors for clinical recurrence after biochemical recurrence in patients with high-risk prostate cancer

ハイリスク前立腺癌患者の生化学的再発後の臨床的再発予測因子として
根治的前立腺摘除術標本由来の snRNA が有用である

日本医科大学大学院医学研究科 男性生殖器・泌尿器科学分野

大学院生 三神 晃

Cancers. 2024 May 1; 16(9): 1757. 掲載

DOI: 10.3390/cancers16091757

前立腺癌は日本人男性の部位別がん罹患数（2019年）において1番目に多いがんであり、近年、罹患率、死亡率が増加傾向にある。前立腺癌患者のうち、ハイリスク前立腺癌患者（診断時 prostate specific antigen (PSA) > 20 ng/ml、又は The International Society of Urological Pathology グレード4以上、又は T-病期 cT3a 以上で定義される前立腺癌患者）は、根治的前立腺摘除術施行後において PSA 上昇のみで定義される生化学的再発から、さらに画像検査等で遠隔転移を認める臨床的再発に至る予後不良のリスクが高い。しかし、ハイリスク前立腺癌患者の生化学的再発後に臨床的再発するリスクを予測することは困難な状況にある。申請者はこうした知見に基づき、ハイリスク前立腺癌患者の根治的前立腺摘除術の前立腺ホルマリン固定パラフィン包埋標本（病理標本）の RNA シーケンス解析、定量的 PCR 解析により、臨床的再発の予後予測因子の検索・同定を行った。

臨床的再発群からの病理標本の RNA シーケンスによる詳細な遺伝子発現データ解析から、前立腺癌標本内に上位発現している遺伝子に small nuclear RNA (snRNA) が多く含まれていることを見出した。最近、snRNA がいくつかの癌種において潜在的なバイオマーカーとして注目されているが、前立腺癌における snRNA の診断・予後に関するバイオマーカーとしての有用性については報告されておらず、snRNA に着目したことは、申請者が医学研究を進める上での基礎となる先端癌研究の学識（ノンコーディング遺伝子の発癌・癌転移機構への関与とバイオマーカーへの応用）を備えていることを示すものであり、十分に評価される。申請者はさらに、RNA シーケンス解析結果を基に、snRNA が臨床的再発の予後予測因子候補になり得るか検証するための臨床研究デザインを立案し、臨床的再発群（21名）と非臨床的再発群（46名）を対象とした PCR 解析を行い、snRNA RNU1-1/1-2（遺伝子配列は同じであるが *RNU1-1* と *RNU1-2* からの遺伝子由来であるため RNU1-1/1-2 と表記）および *RNU4-1* の発現レベルが、臨床的再発群において非臨床的再発群よりも有意に高いことを明らかにした。さらに、臨床統計解析を行い、snRNA RNU1-1/1-2 は根治的前立腺摘除術後の生化学的再発を経験したハイリスク前立腺癌患者の臨床的無再発生存期間（clinical recurrence-free survival, clinical RFS）についての独立した予後因子であることを見出した。この結果は、申請者が優れた研究企画力、高度の実験手技を獲得していることのみならず、癌バイオマーカー研究を遂行する優れた力量を持つことを示している。

二次審査では、解析対象集団設定の妥当性、snRNA RNU1-1/1-2 を予後予測因子として臨床応用した際の二次治療開始のタイミング、前立腺癌再発機序における RNU1-1/1-2 の役割、RNU1-1/1-2 の臨床応用に向けた今後の課題などについて質疑がなされ、申請者は、それらに対して真摯に回答し、発展的議論を行った。

本研究は、snRNA が前立腺癌バイオマーカー開発と臨床応用に繋がる新知見を提供するとともに、申請者が自立した研究者としての能力を備えていることを示している。

以上より、本論文は学位論文として十分に価値あるものと認定した。