

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	箱 崎 恭 平
主 論 文 題 名				
Landscape of prognostic signatures and immunogenomics of the AXL/GAS6 axis in renal cell carcinoma (腎細胞癌におけるAXL/GAS6発現の臨床的意義とがん免疫ゲノミクス解析)				
(内 容 の 要 旨)				
Cabozantinibは新規マルチキナーゼ阻害剤であり、転移性・切除不能腎がん治療の主軸となってきた。Cabozantinibの標的分子であるAXLとそのリガンドgrowth arrest-specific gene 6 (GAS6) の発現は、予後との相関が他癌で散見されるが、腎がんにおける評価は、依然として不十分である。本研究では、腎細胞癌におけるAXL、GAS6発現と予後、がん免疫微小環境、ゲノム・エピゲノム異常との関連について検討した。 慶應義塾大学病院で診断、治療された腎細胞癌193症例の手術検体から腫瘍中心部 (tumor center: TC) および腫瘍辺縁部 (invasive margin: IM) を併せ持つ組織マイクロアレイを作成し、3つのコホートに分類した (Cohort 1: 淡明細胞型原発巣 (105例)、Cohort 2: 淡明細胞型転移巣 (47例)、Cohort 3: 非淡明細胞型原発巣 (41例))。全症例でAXL、GAS6に加えて、免疫関連22因子を免疫染色し、自動セルカウントで陽性細胞・面積率を算出し、解析した。Cohort 1では、43例で次世代シーケンスによる遺伝子変異解析を、39例でDNAメチル化アレイ解析を行った。 Cohort 1でAXL、GAS6の発現を評価したところ、両分子ともTCとIMで強い相関をみとめた。一方、AXLとGAS6の間では、発現の相関が弱く (TC: $r = 0.289$, IM: $r = 0.380$)、各々の分子は独立して発現していた。TCとIMにおけるAXL、GAS6の発現を、0~4点でスコア化する「AXL/GAS6 score (0~1点; Low、2点; intermediate、3~4点; High)」を定義したところ、最良の予後指標となり、全生存率が有意に予測可能であった ($p = 0.001$)。さらに、Cohort 1に含まれるチロシンキナーゼ阻害剤治療歴を有する57例のサブ解析では、AXL/GAS6 scoreの高い群で有意に治療成功期間 ($p = 0.035$) と全生存期間 ($p = 0.014$) が短かった。 転移巣 (Cohort 2)、非淡明細胞型 (Cohort 3) における解析では、AXL/GAS6 scoreは、肺転移巣やpapillary typeで低く、骨転移巣やsarcomatoid、転座型で高い傾向を認めた。AXL/GAS6 scoreとがん免疫微小環境の解析では、AXL/GAS6 scoreの高い群で、免疫抑制性の代謝因子が有意に高かった。 次世代シーケンシング解析では、AXL/GAS6 scoreの高い群で、PI3K-mTOR経路の変異が多発する傾向を認め、エピゲノム異常もAXL/GAS6 scoreが高い群に特徴的なDNAメチル化が存在した。 Cabozantinibの治療標的AXL、GAS6に関する上記データは、転移性・切除不能腎がんの薬剤選択において、基礎的データとなり得る可能性が示唆された。				