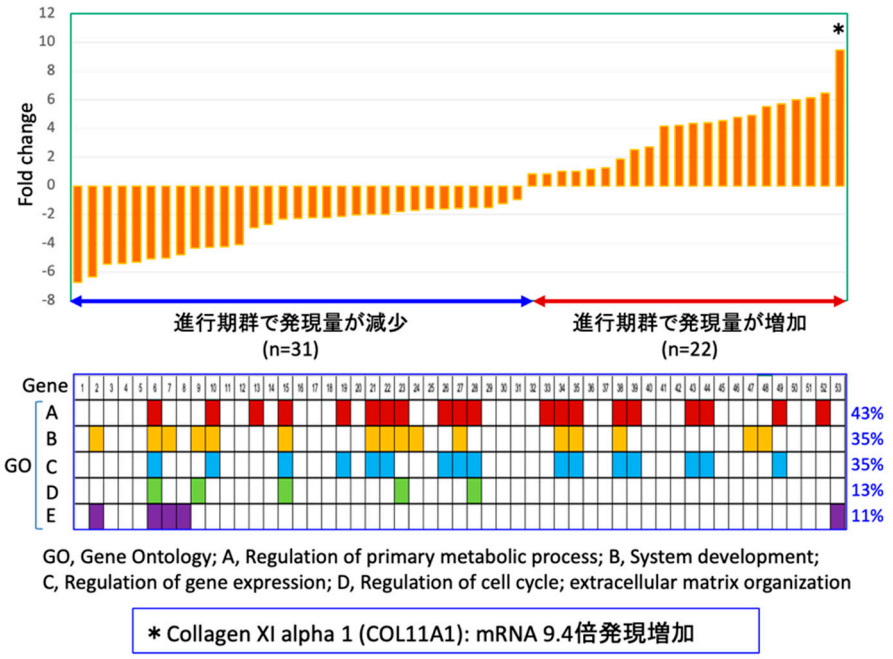
182　ドライバー遺伝子変異肺癌の高悪性転化の分子機序解明	岡本　龍郎

【目的】非小細胞肺癌ではドライバー遺伝子変異を有する肺癌が全体の半数以上を占めるが、その発育・進展過程に関してはほとんどが不明のままである。ごく早期の EGFR 変異肺癌は、他の肺癌に比較して再発が少ない一方で、浸潤・転移を示すⅡ／Ⅲ期になると、他の肺癌に比べて再発が多く予後不良となる。したがって、EGFR 変異肺癌は発癌初期では低悪性（非浸潤性）であるが、癌の進化的発育過程において劇的に高悪性（浸潤・転移性）へ転化することが示唆される。しかしながら、この高悪性転化の機序は明らかになっておらず、この機序を解明することは、新たな分子標的治療の開発に繋げることができる。今回の研究では、高分解能 CT 画像に加えて、病理学的情報を参考にした非浸潤癌・浸潤癌の選別を行い、それぞれに対応する肺切除組織の新鮮凍結サンプルを用いて、NGS トランスクリプトーム解析による遺伝子発現・遺伝子変化の網羅的解析を行うことで、臨床的意義のある分子異常を探索する。

【方法】手術にて完全切除が施行された *EGFR* exon 19 変異肺癌症例のうち、CT 画像および病理の所見から早期癌（AIS～T1a：早期群）／浸潤癌（pN1/2 陽性：進行期群）を、それぞれ 12 例／26 例（計 38 例）を選択した。凍結標本から RNA を抽出し、RNA-Seq によるトランスクリプトーム解析を行った。得られた mRNA 発現解析データより、早期群と進行期群の mRNA 発現量比較を行い、発現が有意に変動した遺伝子を抽出し、高悪性化に関与する候補遺伝子を探索した。

【結果】両群間で統計学的有意に mRNA 発現の差があった遺伝子は 53 遺伝子存在した。変動遺伝子の Ontology 解析では 46 遺伝子が抽出され、細胞代謝／組織発達／遺伝子発現制御／細胞周期に関連した遺伝子群に、それぞれ 43%／35%／24%／13%が分類された。両群の発現差において抽出された全遺伝子の発現差は 0.8～9.4 倍であり、4 倍以上の発現低下／上昇したものは 12／13 遺伝子であった。その中で Collagen XI alpha 1 遺伝子（*COL11A1*）が進行期群において最も発現が上昇していた（9.4 倍、$p<0.0001$）。進行期群 26 例において、*COL11A1* の発現量が≧1 TPM（Transcripts Per Million）群（n＝16）の無再発生存中央値は 26.8 ヶ月であったのに対して、＜1 TPM 群（n＝10）は未到達であり、*COL11A1* 高発現群が術後再発において予後不良の傾向があった（HR 1.83、$p=0.31$）。

両群間で mRNA 発現量に有意な差があった遺伝子の発現差