

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 小 林 伶 子

本研究は、子宮頸癌根治的放射線治療において、治療の高精度化と個別化を見据え、現行の治療での再発部位を詳細に解析すると同時に、分子レベルの予後因子を発見すべく、発現量が予後と相関している long non-coding RNA (lncRNA) の探索を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 臨床病学的予後因子としては、治療前ヘモグロビン値と最大腫瘍径が独立予後因子であった。
2. 初期効果と再発様式に着目すると、全 125 症例のうち 111 例 (89%) で初期効果としての完全奏功が得られていた。そのうち 35 例 (32%) は経過中に再発を来しており、再発までの期間中央値は 9.3 ヶ月であった。再発部位は照射野内よりも照射野外に多く、放射線治療技術の進歩により局所制御が向上したためと考えられた。
3. 再発部位をさらに詳細にみると、照射野内再発症例では全例において原発巣に再発がみられ、骨盤内リンパ節単独再発はみられなかった。画像誘導小線源治療 (image-guided brachytherapy (IGBT)) が進歩すれば、腫瘍の形状・縮小率に合わせた個別化した治療と線量増加が可能となる。今後は、高リスク症例や治療への反応不良症例には IGBT を用いた原発巣の線量増加が必要であると考えられた。
4. 治療前に骨盤内リンパ節転移が存在していても、その制御は良好であった。全 125 例 (そのうち骨盤内リンパ節転移陽性症例が 41 例) 中、残存／増悪／初回再発としての骨盤内リンパ節転移が認められたのは 7 例 (5.6%) のみで、しかも全例において同時性他病変が存在していた。骨盤内リンパ節転移の制御は、多くの場合、現行の線量で良好であること、それでも制御不能な症例は存在するものの、そのような症例では追加照射よりも全身化学療法の強化が妥当であることが見いだされた。さらに、残存／増悪／初回再発としての骨盤内リンパ節転移は、閉鎖領域頭側に多く、リンパ節領域をリスクに

よって分けた線量調整も検討されるべきかもしれないと考えられた。

5. 照射野外再発としては肺転移が最多であり、従来主要な照射野外再発部位とされていた傍大動脈リンパ節（para-aortic lymph node (PALN)）の孤立性転移が生じたのは、治療前 PALN 転移陰性症例の 3.7% にすぎなかった。かねてから議論されていた PALN 拡大予防照射の利益は限定的といえる。化学放射線療法（chemoradiation therapy (CRT)）が普及し、化学療法がこの領域の微小転移を制御しているためと考えられた。
6. 照射野外再発が照射野内再発を上回っていたこと、照射野外再発症例の大部分で照射野内が長期間制御されていたことから、遠隔転移を抑えることが予後改善のための重要な課題となることが分かった。高リスク症例では地固め化学療法の利益を得る症例が存在するかもしれないと考えられた。
7. 予後因子としての lncRNA の探索では、75 例の治療前の原発巣生検組織のホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE)）サンプルに含まれる 5 種類の lncRNA (XIST、Tsix、TERC、DHFR upstream transcripts、Air) の発現量を、定量ポリメラーゼ連鎖反応（quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR)）にて解析し、発現量と予後との相関を解析した。XIST 発現量が全生存率（overall survival (OS)）と相関しており、5 年 OS は、高発現群（45 例）83.2%、低発現群（30 例）50.1%（ $P=0.0050$ ）であった。また、多変量解析でも有意な予後因子である可能性が見いだされた（ $P=0.045$ 、ハザード比：2.59、95% 信頼区間：1.02～7.13）。XIST は、女性の体細胞の X 染色体不活性化に関与する lncRNA で、1 本の X 染色体を不活性化に導く。これにより、X 染色体上の多くの遺伝子が抑制される。XIST 低発現では、X 染色体不活性化機構の破綻と、X 染色体上の癌関連遺伝子や治療感受性／抵抗性関連遺伝子の異常高発現が引き起こされ、治療抵抗性であったというメカニズムが考えられた。

以上、本論文は、現行の子宮頸癌根治的放射線治療における再発様式・再発部位の詳細を明らかにしたと同時に、XIST 発現量が子宮頸癌放射線治療後の予後因子となる可能性を見いだした。本研究は、今後の放射線治療の高精度化・個別化や、分子レベルでの予後推測のみならず、核酸医薬の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。