

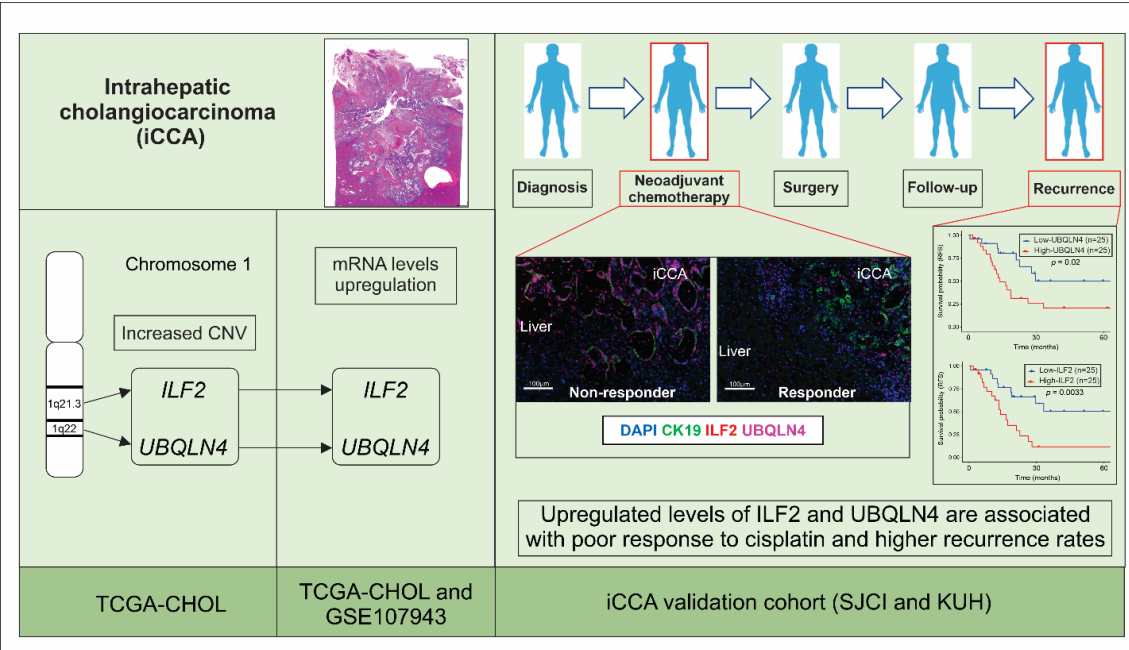
中山人間科学振興財団活動報告書 2024

令和6年度国際交流助成金

テーマ：肝胆膵領域悪性腫瘍に対する早期発見・治療効果予測を目指した国際
共同研究

阿部紘大

慶應義塾大学医学部外科学教室（一般・消化器）



背景

胆道がん（Biliary tract cancer; BTC）は、近年の癌治療の進歩にもかかわらず、進行期かつ高悪性度で発見されることが多く、大きな課題となっています。BTC の一種である肝内胆管癌（Intrahepatic cholangiocarcinoma; 以下 ICCA）は、有用なバイオマーカーがなく、症状が現れにくいため、早期発見が困難です。さらに、iCCA の発生率は近年世界中で増加しており、再発率と死亡率も高くなっています。

iCCA には、FGFR2 の融合および再配列（< 10%）や IDH1 の変異（13%）など、シスプラチン、ゲムシタビン、および/または免疫チェックポイント阻害剤を含む標準治療で進行した後に標的とできる低頻度の遺伝子変異がいくつかあります。しかし、腫瘍の異質性による iCCA の高い化学療法抵抗性のために、これらの治療法の臨床的有効性は限られています。そのため、化学療法が失敗し、治療後に再発するリスクの高い iCCA 患者において、より効率的なバイオマーカーを特定する必要があります。

当研究グループによるこれまでの研究では、転移性メラノーマ、トリプルネガティブ乳がん（Triple-negative breast cancer; 以下 TNBC）、食道扁平上皮がん

(Esophageal squamous cell carcinoma; 以下 ESCC) の予後および化学療法への反応に関連する 2 つの分子バイオマーカー、ILF2 と UBQLN4 を特定しました。ILF2 は 1q21.3 に位置し、転移性黒色腫および TNBC で顕著に増幅しています。転移性黒色腫および ESCC における ILF2 の過剰発現は、DNA 損傷およびゲノム不安定性に重要な役割を果たしています。UBQLN4 は 1q22 に位置し、ユビキチン化結合タンパク質であり、ユビキチン化されたタンパク質をプロテオソームへ移行させて分解を促進します。UBQLN4 は様々な固形腫瘍で増幅され、DNA 損傷修復において相同組換え修復を阻害する一方で、非同源末端結合修復を促進します。私たちのグループはまた、UBQLN4 が ESCC と TNBC 患者における化学療法耐性と関連していることを示しました。

この多施設共同後ろ向き研究では、ILF2 と UBQLN4 が iCCA において増幅・亢進し、臨床転帰に重要な役割を果たすという仮説を立てました。本研究は、ILF2 と UBQLN4 が悪性度および化学療法抵抗性の iCCA のバイオマーカーとして有用であることを明らかにしました。

結果

まず、TCGA-CHOL データセットの iCCA において、ILF2 (1q21.3) と

UBQLN4 (1q22) の高い増幅が認められ (図 1A)、ILF2 と UBQLN4 の CNV は有意に相関していました ($r=0.99$ 、 $p<0.0001$ 、図 1B)。また、CNV と ILF2 ($r=0.73$ 、 $p<0.0001$) または UBQLN4 ($r=0.76$ 、 $p<0.0001$ 、図 1C-D) の mRNA レベルとの間にも有意な相関が認められました。TCGA-CHOL データセットにおいて、iCCA 組織 ($n=32$) の ILF2 および UBQLN4 の発現レベルは、隣接する正常肝サンプル ($n=8$ 、図 1E-F) と比較して有意に高かったこと

が示されました。他の public

dataset である GSE107943 (図 1G-H) において、ILF2 および UBQLN4 mRNA レベルは、隣接する正常肝組織 ($n=27$) と比較して、iCCA 組織 ($n=30$) で一貫して上昇していました。

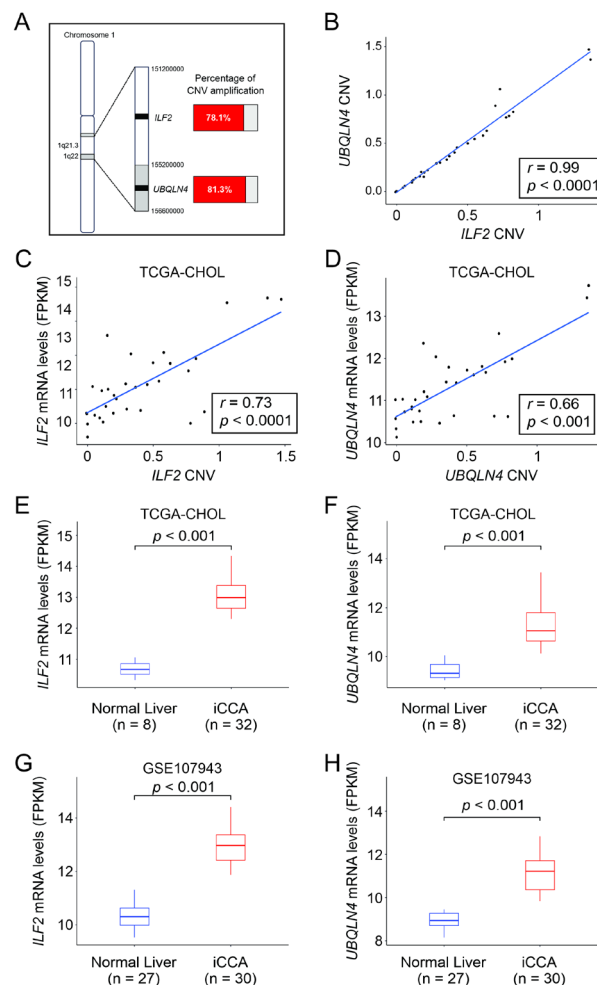
我々の国際共同研究コホート

($n=50$) において、ILF2 および

UBQLN4 は、隣接する正常肝組織 ($n=50$ 、図 2A-B) と比較し

て、iCCA 組織 ($n=50$) で有意

Figure 1

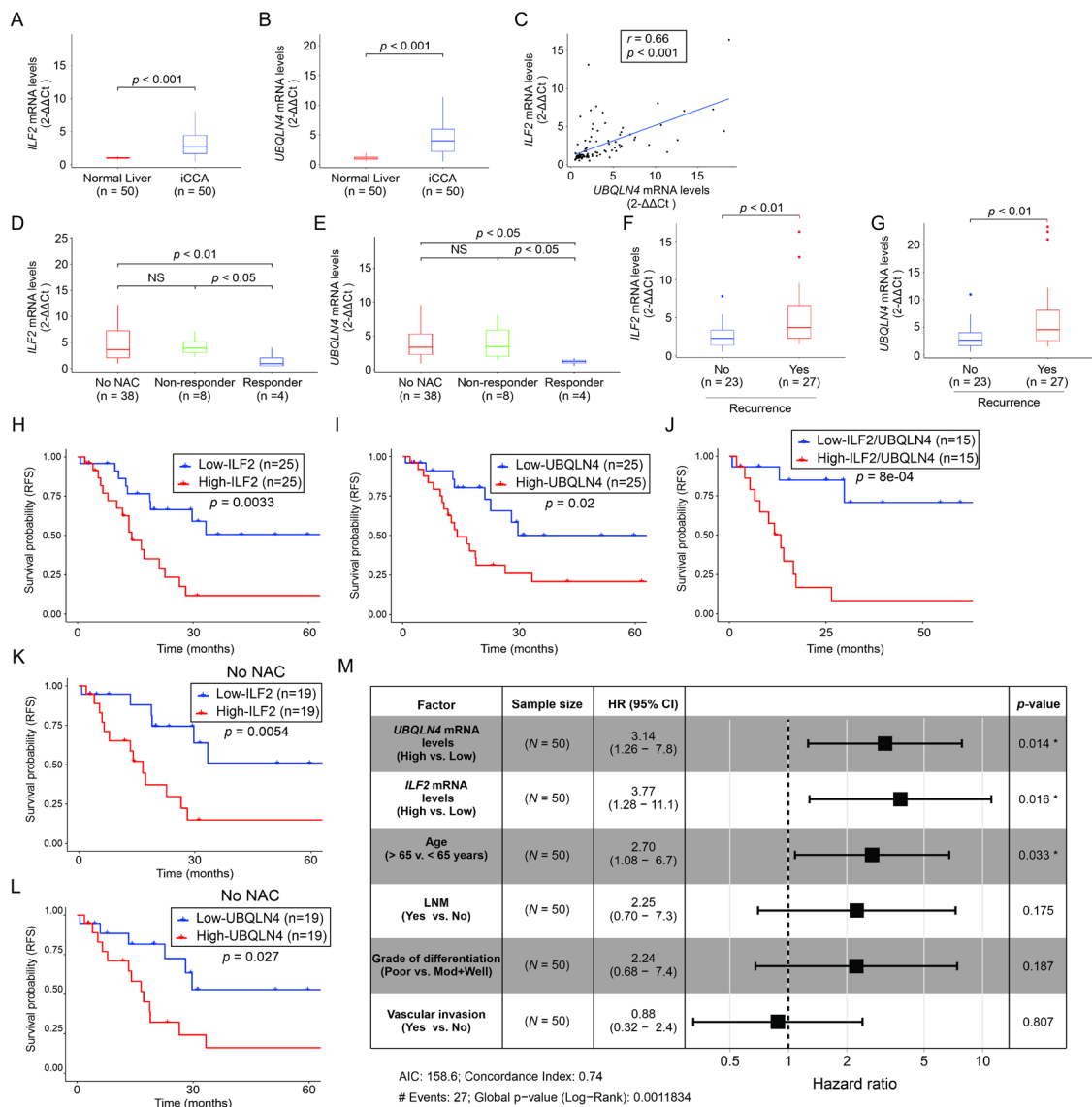


に上昇していました。ILF2 および UBQLN4 mRNA レベルは高い正の相関を示しました ($r=0.66$, $p<0.001$, 図 2C)。

iCCA 患者 50 名中 12 名が術前化学療法 (NAC ; ゲムシタビンおよびシスプラチン) を受けており、そのうち 4 名が奏効、8 名が非奏効という構成です。奏効例 ($n=4$) から採取した iCCA では、非奏効例 ($n=8$) または NAC を受けなかった iCCA 患者 (NAC 未治療群、 $n=38$) と比較して、ILF2 および UBQLN4 の発現が低下していました (図 2D-E)。さらに、術後再発例においては、再発例がなかった患者と比較して、ILF2 および UBQLN4 mRNA レベルが高いという事実が判明しました (図 2F-G)。

生存解析の結果、ILF2 および／または UBQLN4 の高発現は、有意に RFS および OS の短縮と関連していました (図 1H-J、図 S1A-C)。この結果は、NAC を施行しなかった iCCA 患者 ($n=38$ 、図 2K-L、図 S1D-E) のみを対象としても有意でしたが一方で、病理学的ステージ分類、血管浸潤の有無、リンパ節転移の有無で層別化した RFS および OS には有意差は認められませんでした (図 S1F-K)。

Figure 2



最後に、多変量 Cox 比例ハザード回帰分析により、年齢、血管浸潤、病理学的分化、および LNM 状態で調整後、ILF2 および UBQLN4 mRNA の高発現は、RFS の短縮に関連する独立した有意な予後因子であることが明らかになりました（それぞれハザード比[HR] = 3.14、95%信頼区間[CI] 1.26-7.80、p = 0.014、HR = 3.77、95% CI 1.28-11.10、p = 0.016、図 2M）。

進捗と今後の予定

現在 in vitro の実験を進めつつ、preliminary なデータを short communication
として論文投稿中です。