大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻　4年
口腔生命科学分野　木曽田　暁

研究課題名　頭頸部扁平上皮癌の予後を予測する新規システムの構築

1.　研究目的と成果内容

頭頸部扁平上皮癌は世界的に発生頻度が高く，5年生存率も60%前後という予後不良な癌である．新規分子標的治療薬が開発され，治療法も改良されているのにもかかわらず，頭頸部扁平上皮癌の予後は10年以上前から改善されない状況が続いている．また，頭頸部扁平上皮癌はその進行および治療に伴い口腔機能に障害が発生するなど，QOLの低下も著しくみられる．現在，頭頸部扁平上皮癌の進行度評価にはTNM分類に基づいたステージ分類が広く用いられているが，我々が公共データベースに登録された頭頸部扁平上皮癌症例におけるステージ分類と予後との関連を検討したところ，現行のステージ分類と予後との間に優位な相関は認められなかった．このことから，頭頸部扁平上皮癌のリスクを正確に反映した新たな指標の確立が必要であると言える．

また，近年の研究にて，部分的上皮間葉転換（partial-Epithelial-to-Mesenchymal Transition; partial-EMT）と，頭頸部扁平上皮癌の悪性進展の関連が報告された．上皮間葉転換（EMT）とは，上皮細胞が細胞接着性などの上皮としての性質を失い，間葉系細胞の性質である浸潤性や遊走性を獲得していく細胞の遷移過程であり，partial-EMTはその誘導における中間段階のことを指す．partial-EMT状態の癌細胞は浸潤，転移，治療抵抗性などといった悪性形質を示すことが明らかとなっている．

本研究では，partial-EMTに関連する特定の遺伝子の発現量を指標にして，頭頸部扁平上皮癌症例の予後を予測することを目標とした．複数の公共データベースに登録された，1000例を超える頭頸部扁平上皮癌症例の遺伝子発現プロファイルを，機械学習の手法を用いて解析することにより，予後に関わる遺伝子群を特定し，その発現動態から予後予測スコアを算出した．

その結果，頭頸部扁平上皮癌の予後予測に重要なpartial-EMT関連遺伝子として，28遺伝子を特定することができた．また，これらの遺伝子の発現量から，頭頸部扁平上皮癌患者集団内におけるリスクを評価可能なモデル式を構築することができた．

2.　自己評価

既存の回帰モデル機械学習パッケージを活用することで，公共データベースに登録された複数の頭頸部扁平上皮癌症例の遺伝子発現プロファイルより症例の予後予測に重要なタンパク質コーディング遺伝子を絞り込むことは比較的容易ではあったが，その計算結果をどのようにすれば学術的に意義があり，なおかつ臨床実装が可能なものにできるかという点でかなりの試行錯誤を繰り返した．結果として，我々の過去の研究テーマである partial-EMT 関連遺伝子から予後予測遺伝子を絞り込むことにより，モデルの性能と学術的意義の双方をある程度確保することができたと考えられる．一方で，モデルによって計算可能な予後予測スコアは相対的なものであるため，現時点では単独の患者に応用できないなど，今後改善の必要な未成熟な面もあった．

3.　学会発表

クロスプラットフォーム正規化と機械学習を利用した頭頸部扁平上皮癌の予後予測モデルの構築，第 80 回日本癌学会学術総会，2021 年 10 月，木曽田暁，邵文華，金晟劍，毛利安宏，工藤保誠

4.　論文

The role of partial-EMT in the progression of head and neck squamous cell carcinoma. Journal of Oral Biosciences. S1349-0079 (22) 00012-3. February 2022. Satoru Kisoda, Yasuhiro Mouri, Naoya Kitamura, Tetsuya Yamamoto, Keiko Miyoshi, Yasusei Kudo.