

論文審査の要旨

報告番号	総研第 674 号	学位申請者	森 和樹
審査委員	主査	中村 典史	学位 博士 (歯学)
	副査	田中 達朗	副査 西村 正宏
	副査	後藤 哲哉	副査 嶋 香織

Detecting Early-Stage Oral Cancer from Clinically Diagnosed Oral Potentially Malignant Disorders by DNA Methylation Profile

(臨床的に口腔潜在的悪性疾患と診断された病変から、早期癌を検出する DNA メチル化を指標とした検査法)

【背景及び目的】早期口腔癌は、臨床所見のみで口腔癌と口腔癌の前駆病変である口腔潜在的悪性疾患 (Oral Potentially Malignant Disorders : OPMDs) と鑑別することは困難であり、侵襲を伴う組織生検が必要となる。先行研究において、DNA メチル化を指標とした含嗽液検査を口腔癌スクリーニングの非侵襲的検査法として確立してきた。しかしながら、臨床的に OPMDs と診断された境界病変から早期口腔癌を鑑別できるかは不明であった。そこで、学位申請者は臨床的に OPMDs の診断された患者の含嗽液中の癌抑制遺伝子のメチル化を調べ、早期口腔癌患者を鑑別できるか検討した。【方法】組織生検前 OPMDs 臨床診断患者から含嗽液を採取し、癌抑制遺伝子のメチル化を MS-MLPA 法を用いて評価した。また、病理結果をもとに、上皮内癌、扁平上皮癌を悪性群、悪性群以外の病変を非悪性群とし、悪性群の検出をエンドポイントとした。単一遺伝子の診断性能の評価と複数遺伝子を用いた診断法を確立し、この検証で用いたコホートを Training set とした。次に、Training set で確立した診断法の再現性を確認するために別に収集したコホートで検証することとし、Test set とした。さらに、従来スクリーニング検査として行われている細胞診との比較を行った。診断性能の評価には、フィッシャーの正確確率検定および ROC 分析を行った。

その結果、以下の知見が得られた。

- 1) Training set (悪性群 9 名、非悪性群 31 名)において、単一遺伝子では RAR β が最も診断精度が高く、感度 55.6%、特異度 90.3%、AUC 0.731 を示した。また、RAR β 、KLLN、CHFR、TP73、GSTP1、CASP8 の 6 種遺伝子を組み合わせることで、感度 77.8%、特異度 87.1%、AUC 0.885 と診断性能は向上した。
- 2) Test set (悪性群 6 名、非悪性群 10 名)における再現性の評価では、独自の 6 種遺伝子の組み合わせは、AUC 0.833 と依然として高値を示し、十分臨床で応用可能な結果を示した。
- 3) 細胞診と比較して、6 種遺伝子の組み合わせは、感度、陽性的中率、陰性的中率、AUC とともに高い診断精度を示し、細胞診を上回る検査能力を示した。

これまで、臨床的に OPMDs と診断された患者の含嗽液のメチル化を調べた報告はなく本研究が新規の報告となり、OPMDs 患者のスクリーニングツールとして期待できるものである。含嗽液検査を利用することで、細胞診で拾いきれない病変の早期発見に貢献し、生検施行の指標としても有効である。また、生検後に経過観察となった場合、長期フォローアップの指標としても用いることができる。かかりつけ歯科でも施行できる簡便な検査で、今後歯科医療全般で広く使用されることが期待される。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。