

審査の結果の要旨

氏名近藤 篤史

胎児性分子の再活性化を伴う胃癌は、胎児形質胃癌と呼ばれ以前より極めて予後不良な胃癌亜型であることが報告されている。本研究は、RNA シークエンスおよび全エクソン解析を施行した胃癌手術検体(n=185)について、RNA シークエンスのクラスター解析から胎児性分子の再活性化を伴う特徴的な症例クラスター(胎児形質胃癌クラスター、n=17)を見出したため、その分子病理学的特徴および治療標的分子の探索を目的として実施されたものである。

結果、本研究により胎児形質胃癌症例は全例 TCGA 分類の CIN 型胃癌に相当し、病理組織学的に胎児消化管類似ないし肝様の形態を呈する症例が多く、AFP、GPC3、SALL4 をはじめとする胎児性分子の免疫組織化学的高発現をきたし、予後不良な経過を呈する症例群であることが判明した。また、胎児形質胃癌症例の RNA シークエンスのクラスター解析により見出された胎児性分子 IGF2BP1 の免疫組織化学的検討では、高発現症例は胎児形質胃癌症例に高感度(感度: 94.1%)かつ特異的(特異度: 89.8%)に認められることが示されており、非常に有用な免疫染色マーカーであると考えられた。また体細胞異常としては *TP53* 変異が最多(82.4%)であり、次に *FBXW7* 変異(17.6%)が多い結果となった。

次に全エクソン解析の変異シグネチャー結果から、胎児形質胃癌と二本鎖切断相同組み換え修復異常(HRD)の関係性も疑われたため、HRD との関連について検討を進めた。全エクソン解析から得られる変異情報を元に以下の3つの HRD 指標「Signature3 の寄与度」「平均 indel 長」「microhomology の 5bps 以上の deletion 割合」を定義したところ、胎児形質胃癌では低～中等度の HRD が示唆される結果となったが、他の CIN 型胃癌と概ね同程度であった。また胎児形質胃癌に HRD 関連遺伝子の病的変異は認められず、*BRCA1* も低メチル化状態であったため、胎児形質胃癌の HRD への関与は限定的と考えられた。

受容体型チロシンキナーゼの発現解析では、胎児形質胃癌にて *FGFR3*、*FGFR4* の RNA 高発現が確認された。また胎児形質胃癌では *MYC* 高発現症例が多いものも、低発現となる症例も含まれていた。しかし、そのような症例では *MYC* の代わりに *MYCN*、*MYCL* の高発現状態が確認されており、*MYC* ファミリー分子高発現は胎児形質胃癌の幼若な誘導要因の一つと考えられた。また *MYC* 低発現症例における *FBXW7* 変異は認められなかった。

胃癌細胞株を用いた実験では、AFP 産生胃癌細胞株の一部(FU97)にて FGFR 阻害薬である TAS120 による増殖抑制効果を示されたが、他の AFP 産生胃癌細胞株(GCIY、Ist-1、

Takigawa)では増殖抑制効果は示されなかった。FGFR 高発現の AFP 産生胃癌細胞株の一部で FGFR 阻害薬の有効性が示されたが、効果の乏しい細胞株もみられた理由として二次元培養という特殊な環境下にて、臨床検体の胎児形質胃癌を十分に反映できず期待していた結果が得られなかった可能性も考えられた。

以上、本論文では極めて予後不良な胃癌サブタイプである胎児形質胃癌について、病理組織学的特徴や遺伝子異常を詳細に評価するとともに、より有用な診断マーカーの発見 (IGF2BP1)や治療標的分子(FGFR3、FGFR4)の同定を行い、さらに細胞株での検証も実施しており、胎児形質胃癌の分子異常の解明や治療戦略に貢献を成し得たと判断する。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。