

[課程－ 2]

審査の結果の要旨

氏名 小田原 成彬

がんに対する検査・治療は日々進歩しており、発がんに関わる遺伝子を同定し治療標的とするがんゲノム医療が広がりを見せている。実臨床においてがん遺伝子パネル検査が保険適応になったことで、個々の症例における遺伝子変異を網羅的に調べることができるようになったが、その結果をもとに新規治療に進むことができる症例は本邦ではごくわずかであり、新規治療に進める症例を増やすためにはがんゲノム医療のさらなる発展が必要である。

発がんに関わる遺伝子の中には、がん遺伝子パネル検査の対象遺伝子に含まれていないものも存在し、その中で *WWP1* という遺伝子に着目した。*WWP1* はがん抑制遺伝子である *PTEN* を不活化することで腫瘍促進的に働く遺伝子であるが、実際のがん症例における *WWP1* の関与について検討した報告は少ない。そこで本研究では、東京大学医学部附属病院で治療を受けている大腸癌の症例を対象に、*WWP1* の既報で報告のある機能亢進型の変異(*WWP1*^{K740N}、*WWP1*^{N745S})頻度、*WWP1* copy number gain 頻度、*WWP1* 蛋白発現頻度について臨床情報とともに解析をおこない、*WWP1* の臨床的重要性を評価することを目的とした。

変異頻度については、できるだけ多くの症例を、低侵襲に解析をおこなうため、liquid biopsy を解析対象とした。計 114 症例の血液検体から cell free DNA を抽出し、droplet digital PCR の手法で解析をおこなったが、*WWP1*^{K740N}、*WWP1*^{N745S} の変異を持つ症例は認めなかった。Copy

number については、53 症例を対象に手術あるいは生検により得られた腫瘍組織から DNA を抽出し、定量リアルタイム PCR を使用して $\Delta\Delta Ct$ 法で相対定量をおこなったところ、22.6%の症例で copy number gain (相対 copy number ≥ 3) が見られた。特に左側結腸癌において、右側結腸癌と比較して有意に copy number が多かった。蛋白発現については、当院病理部に保管されている腫瘍の病理ブロックからホルマリン固定パラフィン包埋切片を 55 症例作成し、免疫組織染色をおこない評価した。その結果、73%の症例で癌部において WWPI の発現が亢進しており、非癌部と比較して癌部で発現が亢進していた症例を 27%認めた。治癒切除と考えられた 30 症例について、WWPI 発現量毎に Recurrence free survival (RFS) の Kaplan-Meier 曲線を描くと、癌部における発現強度では差が見られなかったが、非癌部より癌部で発現が亢進していた群において、発現に差がない群と比較して、有意差はつかないものの RFS が短い傾向が見られた。

WWPI には Indole-3-carbinol (I3C) という天然由来の阻害物質が存在し、過去に進行卵巣癌に対して化学療法と I3C を併用すると、化学療法単独群と比較して有意に予後が良好で、有害事象も差がなく安全に使用できるという報告がなされている。今後、WWPI の発がん促進因子としての臨床における重要性についての知見の蓄積により、将来的に WWPI を治療標的とした新規治療が可能になる可能性がある。本研究の結果、WWPI が実臨床の大腸癌症例において、発がんのプロセスに何らかの関与をしている可能性が示され、WWPI についての重要な知見を得ることができた。

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。