

本研究はびまん型胃癌において重要な役割を演じていると考えられる *RHOA* 変異と *CLDN18-ARHGAP* 転座を有する胃癌症例の特徴を明らかにするため、123 例のびまん型胃癌と 82 例の腸型胃癌手術検体を用い、*RHOA* 変異頻度、変異アレルの分布、転座頻度、生存期間等の解析を実施したものであり、下記の結果を得ている。

1. 胃癌手術検体 205 例(びまん型 123 例、腸型 82 例)の hotspot *RHOA* 変異 (R5Q, R5W, Y42C)を digital PCR(Taqman 法)を用いて検討したところ、びまん型胃癌特異的に *RHOA* 変異(123 例中 7 例)がみられ、腸型胃癌 82 例には認められなかった。
2. 先行研究で発見された *RHOA* 変異例と合わせ計 20 変異例で、変異間における臨床病理学的特徴の違いを検討したところ、Y42C 例は R5W 例より進行癌に多く、線維化をほぼ伴わない個細胞性浸潤(アメーバ様浸潤、網状浸潤)、リンパ管侵襲を示す傾向が示された。
3. *RHOA* 変異癌 8 例(早期癌 4 例、進行癌 4 例)を用いて、各々の腫瘍部からレーザーマイクロダイセクションで腫瘍粘膜内、深部浸潤部、リンパ節転移等病変を採取し、変異の有無を確認したところ *RHOA* 変異は粘膜内病変から深部浸潤部、リンパ節転移巣まですべての病変部に認められた。また深部浸潤部、リンパ節転移巣において変異アレル頻度の上昇が確認され、*RHOA* 変異がドライバー変異であるとともに、腫瘍の進展・浸潤・転移において重要な役割を担っていることが示唆された。
4. 胃癌 205 例の *CLDN18-ARHGAP* 転座の有無を検討した結果、胃癌 205 例中 22 例に同転座がみられ、その内訳はびまん型が 18 例、腸型が 4 例と有意にびまん型に多かった。臨床病理学的解析では転座陽性びまん型胃癌は転座陰性びまん型胃癌に対して、有意に腫瘍が大きく、リンパ節転移、遠隔転移が多いことが示された。また転座陽性のびまん型胃癌は転座陰性びまん型胃癌に対し、全生存期間、無病生存期間が有意に短縮していることが明らかになった。なお *RHOA* 変異と転座はびまん型胃癌において相互排他的であった。

以上、本論文はびまん型胃癌において新規治療標的と予想される *RHOA* 変異と *CLDN18-ARHGAP* 転座を有する症例の臨床病理学的特徴を明らかにした。難治癌であるびまん型胃癌の新規治療標的の特徴を明らかにした意義は大きく、胃癌の基礎的、臨床的理解に重要な貢献をなすと考えられる。これらのことから、本学位論文は学位授与に値すると思われる。