

論文の内容の要旨

論文題目 胃粘液癌の網羅的ゲノム解析および病理組織学的研究

氏名 六反 啓文

本邦において最も罹患数の高いがんである胃がんに対して現状よりも有効な診断・治療戦略を立てることは、医学研究における重要課題のひとつであり、病理組織学的に多様である胃がんの分子経路の全貌解明は、より有効な個別化医療の提供につながる。本研究で扱う胃粘液癌は、胃がんの一組織亜型であり、豊富な細胞外粘液を伴う病理組織像が特徴的である。胃粘液癌は、それ以外の組織亜型に比べて、腫瘍深達度や病期が進行した例が多く予後不良とされており、治療の基盤となる分子機構の解明は重要である。しかし胃粘液癌の頻度はそれほど高くないため、これまで胃粘液癌におけるゲノム異常は未解明である。

我々は、16例の腫瘍（粘液癌）—非腫瘍ペアを対象とした全エクソンシーケンスを通して体細胞変異を包括的に同定し、その結果をもとに重要と考えられる114遺伝子を選び、更に52例の腫瘍（粘液癌）—非腫瘍ペアを対象として、それらの遺伝子の全エクソンをカバーしたターゲットシーケンスを施行した。シーケンスした計68症例は、病理組織学的に分化型と未分化型に分類した（分化型22例、未分化型46例）。全エクソンシーケンスおよびターゲットシーケンスの結果を統合すると、同定された体細胞変異として最も頻度が高かったのは *TP53* 変異（頻度56%）であった。また、とくに変異の多い分子経路としてクロマチン関連遺伝子群が同定された。*ARID1A* 変異（頻度21%）、*MLL2* 変異（頻度19%）、*MLL3* 変異（頻度15%）、*KDM6A* 変異（7%）をはじめとするクロマチン関連9遺伝子のいずれかの変異を持つ症例は、胃粘液癌の47%（32/68）を占め、この頻度は胃がんを対象としたいずれの先行研究よりも高い値であった。また、同遺伝子群では機能欠失型変異が多く見られた。治療標的分子である *MTOR*（9%）、*BRCA2*（9%）、*BRCA1*（7%）、*ERBB3*（6%）などの変異も同定された。Diffuse type 胃がんに多いとされる *RHOA* 変異例は2例（3%）に留まった。*RHOA* 変異例はいずれも未分化型粘液癌であり、分化型粘液癌には *RHOA* 変異はみられなかった。

つづいて我々は、分化型では変異をみとめず未分化型に限って変異例の見られた（未分化型粘液癌における変異頻度: 20%）遺伝子 myosin heavy chain 9 (*MYH9*) に着目し、未分化型胃がん細胞株 HSC44 を用いて機能解析を行った。*MYH9* のノックダウンによって細胞-細胞接着は低下し、印環細胞の出現頻度が増加し、細胞遊走能が亢進した。これらの結果から、*MYH9* が未分化型胃粘液癌において腫瘍抑制遺伝子として働き、細胞形態や遊走能に関与していることが示唆された。予後因子の解析では、*BCOR* 変異例が粘液癌において有意に予後良好となった。未分化型粘液癌に限ったサブグループ解析では、*MLH1* 陰性（マイクロサテライト不安定性に関連する一指標）である症例の予後が有意に良好であった ($p = 0.020$)。また、*TP53* 変異と *BCL11B* 変異の組み合わせも予後と相関する傾向にあった。さらに我々は、ドライバー遺伝子に着目した比較を通して、胃がん全体における胃粘液癌の分子遺伝学的な位置づけを検討した。その結果、分化型胃粘液癌の変異プロファイルは intestinal type 胃がんに類似していた。未分化型胃粘液癌の変異プロファイルは、① *RHOA* 変異がまれであること、② クロマチン関連遺伝子の変異が多いこと、の2点において diffuse type の変異プロファイルとは異なっており、且つ intestinal type の変異プロファイルとも異なっていた。よって、未分化型胃粘液癌は分子遺伝学的に独立した疾患単位である可能性が示唆された。

上記のように我々は、胃粘液癌における特徴的なゲノム異常、分子メカニズムを明らかにし、胃がんにおける胃粘液癌の分子遺伝学的な位置づけを解明した。また、胃粘液癌の予後予測に役立つ分子を同定し、胃粘液癌の個別化医療への糸口を提供する結果を得た。