

審査の結果の要旨

氏名 六反 啓文

本研究は胃がんの一亜型である胃粘液癌のゲノム異常の全体像を明らかにするため、次世代シーケンス解析を進め、同定した遺伝子の機能解析や、他の胃がん亜型との変異プロファイルの比較を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 全エクソンシーケンスとターゲットシーケンスのデータを統合解析した結果、胃粘液癌においてはクロマチン関連遺伝子群の変異が高頻度にみられることを明らかにした。*ARID1A*, *MLL2*, *MLL3* のほか、これまで胃がんにおいて着目されていなかった *KDM6A* 変異 (頻度 7%) を検出した。クロマチン関連遺伝子群の変異の多くは機能欠失型変異であった。また、有効性が近年着目されている PARP 阻害剤の標的である Fanconi anemia-BRCA 経路の異常に関連して、胃粘液癌の一部が *BRCA2*, *BRCA1*, *FANCG*, *FANCD2* 等の体細胞変異を有することを見出した。
2. *MYH9* 遺伝子変異が分化型粘液癌ではみられず、未分化型粘液癌に限って高頻度に見られることから、*MYH9* の機能的および病理学的重要性に着眼した。*MYH9* を発現する胃がん細胞株に siRNA を導入した結果、*MYH9* ノックダウン群ではコントロール群にくらべて細胞-細胞接着が低下し、印環細胞の出現割合が増加し、細胞遊走が亢進することを示した。以上より、*MYH9* が未分化型粘液癌において重要な腫瘍抑制遺伝子である可能性を示唆した。
3. 全対象症例について *MLH1* の免疫組織化学的評価を行い、*MLH1* 陰性群では *MLH1* 陽性群に比べて非同義置換の数が有意に多いことを明らかにした。簡便である *MLH1* の免疫組織化学的検索が胃粘液癌における hypermutator (変異の多い症例) の検出に有用であることを示した。
4. 得られた体細胞変異の情報および *MLH1* の発現状態を基に、胃粘液癌患者の予後解析を行い、胃粘液癌全体における予後良好因子として「*BCOR* 変異陽性」、未分化型における予後良好因子として「*MLH1* 発現陰性」、「*BCOR* 変異陽性」などを見出した。
5. シーケンス結果からとくに重要と考えられた 3 要素 (①クロマチン関連遺伝子群の変異、②*CDH1* 変異、③*RHOA* 変異) を切り口として、胃粘液癌の変異プロファイルと非粘液癌の変異プロファイルを比較し、(A) 分化型粘液癌と intestinal type 胃がんは変異プロファイルが類似していること、(B) 未分化型粘液癌は他の亜型と異なる独自のパターンを示す (: ①②が多く③が少ない) ことを明らかにした。

以上、本論文は全エクソン解析を含む次世代シーケンス解析から、胃粘液癌の体細胞変異の全体像を明らかにした。胃粘液癌の発生や進展に関わる分子機構の解明、胃がんにおける胃粘液癌の分子遺伝学的な位置づけの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。