

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 神 尊 貴 裕

本研究は、欧米に比べて頻度が高く標準化学療法の奏効率の低い卵巣明細胞腺癌について、その発生進展メカニズムと生物学的背景の解明、新規標的分子の同定のために、初発の臨床凍結組織 78 例を用いて全エクソンシーケンス解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 卵巣明細胞腺癌の 3 症例 (4%) において、“hypermulator” が存在する事が明らかとなった。“hypermulator” にはミスマッチ修復遺伝子または DNA 複製とヌクレオチド除去修復に関わる遺伝子に変異を認めることが確認された。
2. 卵巣明細胞腺癌で高頻度に変異を認める上位遺伝子は、既報と同様に *ARID1A*、*PIK3CA*、*KRAS*、*TP53* であった。*ARID1A* と *PIK3CA* の変異は有意に共存する関係にあり、一方でこの 2 遺伝子と *TP53* の変異は有意に排他的であることが示された。また、*PIK3CA* の変異を有する症例は有意に若年者に多く、*TP53* の変異を有する症例は有意に高齢者に多い事が明らかとなった。
3. 同定されたすべての塩基置換変異を用い、その塩基置換のパターンから卵巣明細胞腺癌を 2 つのサブタイプに分類した。その結果、C:G>T:A の塩基置換を主体とする C>T クラスタと C:G>A:T の塩基置換を主体とする C>A クラスタが形成された。1 症例あたりの遺伝子変異数は、C>A クラスタ症例は C>T クラスタ症例と比較して有意に多いという特徴が示された。また *ARID1A* や *PIK3CA* の変異は、C>A クラスタ症例に比べ C>T クラスタ症例に多いことが示された。さらに変異している塩基の前後の塩基を含めて解析したところ、C>T クラスタは多くの症例で CpG におけるシトシンに変異が生じており、加齢と相関するとされるパターンを示していた。一方で、C>A クラスタでは酸化ストレスが関連するとされるパターンを示した。

4. 新たに治療標的となり得る遺伝子変異として、Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha (*GNAQ*)および Kelch-like ECH-associated protein 1 (*KEAP1*) を同定した。メラノーマで高頻度に変異が同定され、RAS/MAPK 経路の活性化に関与するとされる *GANQ* 変異は 5.3% (4 症例) に認められた。さらに、*KRAS* や *PIK3CA* とは排他的関係であった。*KEAP1* 変異は 6.7% (5 例) で同定された。酸化ストレスの重要な経路である KEAP1-Nrf2 経路は、肺がんで 34% (*KEAP1* 変異が 12%) に同定され、*KEAP1* の機能抑制による *Nrf2* の恒常的発現は予後不良因子とされている。また、高頻度に障害されているシグナル伝達経路として Notch シグナルが同定され、全体で 25% (19 症例) が障害されていることが明らかとなった。

以上、本論文は卵巣明細胞腺癌において、その遺伝子変異プロファイルを明らかとし、*hypermulator* の存在、高頻度な変異遺伝子間の関係性および臨床学的背景、塩基置換に基づくサブクラスの間定、治療標的となり得る遺伝子変異やパスウェイを同定している。これらの研究は、今後の卵巣明細胞腺癌の治療戦略開発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。