

審査の結果の要旨

氏名 浅田 佳代

本研究で卵巣癌の中で最も高頻度である高異型度漿液性癌に着目し、全エクソンシーケンスを含む統合的解析により、ゲノムの全体像を明らかにすることを目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. 全エクソンシーケンスの結果、1 症例あたりに同定された遺伝子変異数の中央値は 95 個であった。個々の遺伝子変異を解析したところ、*TP53* は 95% の変異率を示した。*BRCA1* の体細胞変異を持つ症例は 3.8%、*BRCA2* の体細胞変異を持つ症例は 2.6% であった。*BRCA1* の生殖細胞変異を持つ症例は 17.9%、*BRCA2* の生殖細胞変異を持つ症例は 9.0% であり、その他相同組換え修復 (HR :Homologous Recombination) 関連遺伝子として *RAD51C/RAD51D* の生殖細胞変異を持つ症例がそれぞれ 2.6% であった。*BRCA1* プロモーター領域の高メチル化 9.0% と合わせて、これら HR 関連遺伝子変異は、相互排他的に変異が存在しており、42.3% の症例(33 症例)において HR 関連遺伝子の変異・メチル化が陽性であることが明らかとなった。
2. 変異数と予後を調べたところ、変異が多い群の予後が有意に良好であった。また、手術により残存腫瘍をゼロにしえた症例では、変異数が多い傾向にあり、化学療法感受性の高い群(Treatment free interval >6 か月)では変異数が有意に多かった。多変量解析を行うと、「手術完遂度」「ステージ」「年齢」「遺伝子変異個数」「変異シグネチャー」の中で「手術完遂度」のみが有意差を持ち、化学療法感受性の独立予後因子となった。前述の遺伝子変異個数が予後と関連していた結果については、化学療法感受性のみでなく、手術完遂度の高さについても考慮する必要があることが示唆された。
3. 遺伝子変異の塩基置換パターンをもとに変異シグネチャーの解析を行ったところ、「BRCA シグネチャー」と「Age シグネチャー」が主たる変異パターンとして同定された。「BRCA シグネチャー優位群」は 76.9% を占め、「Age シグネチャー優位群」は 23.1% であった。BRCA シグネチャー優位群の遺伝子変異個数は、Age シグネチャー優位群に比べ、有意に変異個数が多かった。*BRCA1/2* 変異陽性群では 25 例中 24 例が BRCA シグネチャーであり、有意に BRCA シグネチャー優位群が多かった。さらに、「BRCA シグネチャー優位群」は全生存期間が有意に長かった。
4. 全エクソンシーケンスにより検出された体細胞変異を用いて、パスウェイ解析を行ったところ、コヒーシ関連経路の遺伝子群が検出された。HR 関連遺伝子変異との相互排他性が認められたことより、相同組換え修復関連遺伝子変異(HRD Homologous Recombination Deficiency)に関与している可能性が考えられたが、コヒーシ経路変異群では化学療法感受性は有意に低く、*BRCA1/2* 変異との相違点も明らかとなった。
5. メチル化解析において「Age シグネチャー優位群」と「BRCA シグネチャー優位群」

の 2 群に分け、CpG island のメチル化について、上位 10 遺伝子を抽出したところ、*protocadherin* に関わるものが 6 遺伝子を占めた。加齢によりメチル化される遺伝子として *protocadherin* は有名であり、Age シグネチャーを示す変異プロファイルに寄与していると考えられた。

6. 漿液性卵巣癌 1 症例において、原発腫瘍（左卵巣 2 ヶ所）、右卵巣 1 か所、大網播種巣 2 か所と腹膜播種巣 1 か所、腹水を採取し、DNA を抽出し全エクソンシーケンスを行ったところ、腫瘍 DNA 全てにおいて認める変異遺伝子数は 30 個に過ぎず、その中には *TP53* も含まれていた。腹水中での検出率を見ると、前述の 30 個の変異の中で 29 個（96.7%）は腹水中でも検出された。また、腹水において検出率が高かったのは原発巣よりも腹膜播種巣で検出された変異群であった。

以上、本論文は高異型度漿液性癌において、全エクソンシーケンスを含む統合的解析から、ゲノムの全体像を明らかにした。今後、卵巣漿液性癌における個別化治療を進める上での基礎的知見として本研究成果を活用していくことが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。