

## 審査の結果の要旨

氏名 小 倉 浩 一

本研究は代表的な希少がんである骨軟部肉腫において、臨床および基礎的な視点に立ち、個別化医療の開発の促進を目的とした研究を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 個別化医療を目指した臨床研究として、国際連携により補助化学療法および手術にて治療を行った骨肉腫症例を 1070 例集積し、骨肉腫の予後に関連する因子に関する検討を行い、全生存率、無転移生存率を予測するノモグラムを開発した。さらに、開発したノモグラムは独立した症例群でも非常に良好な予測能を有する予測モデルであることが示された。

2. 骨軟部肉腫の中でも、薬剤抵抗性かつ難治性である粘液線維肉腫において、最新のゲノムシーケンス解析技術を駆使した網羅的ゲノム解析を行った結果、*TP53* (28/66、42%)、*RB1* (12/66、18%)、*NF1* (9/66、14%)、*CDKN2A* (8/66、12%)、*CDKN2B* (8/66、12%)、*ATRX* (7/66、11%)、*CCND1* (7/66、11%)、*NTRK1* (6/66、9%) *JAK1* (5/66、8%) など頻度の高い体細胞変異、コピー数変異を同定した。これらのうち、過去に報告のない新規のドライバー変異として *ATRX* 変異、*CCND1* 増幅、*JAK1* 増幅を同定した。

3. 変異の分布に注目することで、*p53* 経路および細胞周期関連遺伝子に高頻度に異常がみられ (65%)、なおかつ、頻度の高い 3 つの細胞周期関連遺伝子である *RB1* 変異、*CDKN2A* または *CDKN2B* ホモ接合性欠失、*CCND1* 増幅がほぼ相互排他的に生じており、細胞周期の中でも G1 期から S 期への移行 (いわゆる *RB1* 経路) の調節異常が粘液線維肉腫の発生に深く関与していることを見出した。

4. これまで粘液線維肉腫において分子遺伝学的な背景と臨床病理学的なデータの関連性を示した報告はないが、本研究の結果から *RB1* 変異で規定される粘液線維肉腫では遠隔転移や腫瘍死、*CDKN2A*、*CDKN2B* ホモ接合性欠失で規定される粘液線維肉腫では腫瘍死の傾向が強いのに対し、*ATRX* 変異で規定される粘液線維肉腫では局所再発傾向は強いことが明らかになった。すなわち、遠隔転移とそれに引き続く腫瘍死に関連する分子異常と粘液線維肉腫の特徴とされる局所浸潤性、局所再発と関連する分子異常は、それぞれ異なった生物学的形質に帰結することが示唆された。

5. RNA シーケンスの結果、1 例において *BRAF* 癌遺伝子を含む新規融合遺伝子

*SLC37A3-BRAF* 融合遺伝子を同定した。**BRAF** は **RAS-RAF-MAPK** における細胞内シグナル伝達を介して細胞増殖に関与するリン酸化蛋白質であり、様々な腫瘍で *BRAF* 変異による下流シグナルの活性化による悪性形質の獲得が報告されており、また、**BRAF** はキナーゼ活性を有することから、治療標的となっている。粘液線維肉腫において **BRAF** 融合遺伝子を有する場合、治療標的となる可能性を示した。

6. DNA メチル化のパターンにもとづいて症例をクラスタリングしたところ、粘液線維肉腫は 3 つのサブグループに分類されることが明らかになり、また、これらのサブグループが予後に関与することが示された。

以上、本論文はこれまで国際的にみても皆無であった信頼性の高い骨肉腫の予後予測モデルを作成し、骨肉腫における個別化医療実現への基盤を作成した。また、粘液線維肉腫の網羅的ゲノム・エピゲノム解析を通して、その全体像を明らかにした。本研究はこれらの腫瘍における個別化医療の実現に向けて、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。