

論文の内容の要旨

論文題目 びまん性胃癌における網羅的ゲノム解析

氏名 垣内（山本） 美和子

<背景>

胃癌は、日本をはじめとして世界的に年々減少傾向ではあるものの、依然として世界で癌による死因の第3位である。胃癌には、病理組織学的に腸型胃癌とびまん性胃癌という2つのサブタイプがあり、びまん性胃癌は豊富な間質を伴って癌細胞が個細胞性に粘膜下層へ浸潤する性質を持ち、胃壁の肥厚および硬化を呈することから「スキルス（＝硬い）胃癌」と呼ばれることも多い。臨床的には腸型胃癌と比較して若年発症の割合が高く、女性の罹患率が高いこと、非常に進行が早く予後が悪いことが知られている。治療法は胃癌の標準治療に加えて、HER2陽性胃癌の分子標的治療薬である抗HER2抗体薬が保険承認されているが、びまん性胃癌でのHER2陽性率は10%程度と恩恵を受ける症例はかなり限定されている。本研究は、このように胃癌の中でも特徴的なサブタイプであるびまん性胃癌を対象として、その網羅的なゲノムプロファイルを明らかにすることによって、その性質を特徴づける新たな癌遺伝子や発癌メカニズムを見いだすことが目的である。

<結果>

1. 全エクソームシーケンス

30例のびまん性胃癌で全エクソームシーケンスを行ったところ、合計6,616の体細胞変異を認め、そのうちアミノ酸変化を伴う変異は1,838であった。変異の内訳としては1,680のsingle nucleotide variations (SNVs)と158のindelsであり、1症例あたりの平均は56 SNVs、5 indelsであった。間質が多く腫瘍含有率が低いびまん性胃癌であるが、変異の同

定については腫瘍率を勘案した独自の解析を行った。変異塩基の置換パターンは、年齢や炎症の関与が指摘されている C>T 置換のほか、T>G 置換を有する症例が特徴的に見られたことからびまん性胃癌における未知の変異原が示唆された。さらに、胃癌で知られているアミノ酸変化を伴う遺伝子変異として、頻度順に *TP53*、*ARID1A*、*CDH1* の変異を認めた。それに加えて新規癌遺伝子として *RHOA* の変異を 23% (7/30) に認めた。

2. ターゲット リシークエンス

全エクソームシークエンスで認められた体細胞変異に関して、変異の確認を行うと共に、より正確に症例における頻度や分布を明らかにするために、複数症例において変異が認められた遺伝子及びその関連遺伝子を選別しリシークエンスを行った。また、胃癌のサブタイプごとの相違点も明らかにするため、全エクソームシークエンスで使用した 30 例に 57 例のびまん性胃癌を加えて 87 例とし、さらに 51 例の腸型胃癌も対象とした。その結果、家族性びまん性胃癌の原因遺伝子として知られる *CDH1* 遺伝子変異は、腸型胃癌では 1 例 (2%) であったのに対してびまん性胃癌では 29 例 (33%) と、びまん性胃癌に特異的であると言えた。また、びまん性胃癌でのみ 25.3% (22/87) の症例で *RHOA* 遺伝子変異を認め、特に変異の部位が 42 番目の Tyrosine、5 番目の Arginine、17 番目の Glycine のアミノ酸置換に集中していた。*CDH1* 遺伝子変異は機能喪失性 (Loss-of-function) 変異であると考えられる一方、*RHOA* 遺伝子はその変異部位が集中していることから、機能獲得性 (Gain-of-function) 変異である可能性が示唆され、びまん性胃癌の新規治療標的分子として期待される。また、びまん性胃癌のうち *RHOA* 変異を有する症例には粘膜内病変の早期の症例も含まれること、臨床病期によって偏りが無いことから、発癌および癌の進展の過程では *RHOA* 変異は比較的早期のイベントであることが示唆される。組織学的、予後的には変異のない症例との特異的な差はなかったものの、分子生物学的な一つのサブグループであると言える。

<結論>

本研究では、次世代シーケンサーを用いて、網羅的ゲノム解析とより高感度な遺伝子変異解析を行うことで、胃癌の中でも予後の悪いサブタイプであるびまん性胃癌に特徴的な遺伝子変異プロファイルを明らかにした。特に、その中で25%を占める *RHOA* 遺伝子変異を新たに同定し、そのアミノ酸変化の様式から、びまん性胃癌にとって機能獲得性変異であると示唆され、新たな治療標的となる可能性がある。