

## 審査の結果の要旨

氏名 垣内（山本） 美和子

本研究は、胃癌のなかでも組織学的、臨床的に特徴のあるびまん性胃癌を対象として、その発癌メカニズムを解明するべく網羅的ゲノム解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 30例の全エクソームシーケンス(WES)を行った結果、腫瘍含有率の低い癌種であるものの、腫瘍率を勘案した解析手法を用いることで遺伝子変異を同定し、*TP53*、*CDH1*、*ARID1A*などの既知の癌関連遺伝子変異を高頻度に検出した。さらに、23%の症例で *RHOA* 遺伝子変異を新たに同定した。
2. WESの結果から、変異塩基の置換パターン(mutational signature)を解析すると、加齢や炎症に起因する C>T 変異だけでなく、T>G 変異という特徴的なパターンをもった症例を見出した。
3. 同定された遺伝子変異の確実性や、胃癌の中での頻度を明らかにする目的で標的遺伝子を 46 遺伝子に限定したターゲット解析を行ったところ、びまん性胃癌 87 例のうち 22 例 (25%) で *RHOA* 変異を認めた。遺伝子変異は特に、アミノ酸で 42 番目の Tyrosine が Cysteine、5 番目の Arginine が Tryptophan もしくは Glutamine、17 番目の Glycine が Glutamic acid に置換されるものに集中しており、癌抑制遺伝子としての機能喪失性変異ではなく、機能獲得性変異である可能性が高い。さらに、*RHOA* 変異は腸型胃癌では認められなかったことから、びまん性胃癌に特異的な癌遺伝子と考えられる。
4. *RHOA* 変異を持つびまん性胃癌は、早期癌から進行癌まで含まれ、病期によって症例の偏りはなかった。
5. *RHOA* 変異のほか、びまん性胃癌に特異的な遺伝子変異として *CDH1* 変異が 33%の症例で認められた。

このように本研究を通じて、最難治癌の一つであるびまん性胃癌に特異的な癌遺伝子 *RHOA* の変異を新たに同定し、分子生物学的なサブタイプがあることが明らかになった。これは、既知の癌抑制遺伝子 *TP53* や *CDH1* とは異なり治療標的となりうることから、将来の個別化治療へ向けて症例の層別化に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。