論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	浅　野　尚　文

論文審査担当者　　主　査　整形外科学　中　村　雅　也
国立がん研究センター　中　釜　　斉
先端医科学　佐　谷　秀　行　　泌尿器科学　大　家　基　嗣
病理学　坂　元　亨　宇
学力確認担当者：　　審査委員長：佐谷　秀行
試問日：平成２９年　２月１３日

（論文審査の要旨）

論文題名：Frequent amplification of receptor tyrosine kinase genes in well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma
（高分化/脱分化型脂肪肉腫における受容体型チロシンキナーゼ遺伝子の増幅）

本研究では、高分化/脱分化型脂肪肉腫に対する新規治療標的の探索を目指して、次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。本腫瘍の遺伝子異常は変異が非常に少なく、増幅が比較的多いことが示された。また、本腫瘍の約3割に受容体型チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase: RTK）遺伝子の増幅を同定し、細胞株を用いてCDK4阻害剤と増幅を認めるRTK遺伝子阻害剤の併用療法が有用であることを明らかにした。

審査では、先ずRTK遺伝子増幅を認める腫瘍組織において、増幅遺伝子産物であるタンパク質の発現がほとんど認められなかった原因について問われた。第一に、腫瘍内の不均一性が顕著な腫瘍であるため、組織のサンプリングの問題が挙げられるが、fluorescence in situ hybridization（FISH）法による解析で増幅異常が確認された腫瘍組織については、一部増幅腫瘍に隣接する組織切片を免疫組織学的に評価しており、適正にサンプリングされた検体においても遺伝子増幅が必ずしもタンパク発現の亢進に至っていなかったと回答された。次に、遺伝子増幅と定義したコピー数の閾値に関する質問がなされた。本研究では一般的に用いられるコピー数2倍以上を増幅ありと定義し、実際に遺伝子発現も約8割の検体で確認できたことから、閾値の設定は妥当であると回答された。さらに、実臨床に応用するには、コピー数が4倍以上と顕著に増幅されている遺伝子のみに着目することも今後検討したい旨が回答された。さらに細胞株を用いた検証では、増幅RTK遺伝子のタンパク質の発現およびその活性を確認しており、阻害剤による増殖抑制効果が確認されたことから、少なくとも一部のRTK遺伝子の増幅は、腫瘍の進展等に重要な役割を果たしていると回答された。

最後にRTK遺伝子増幅を認めた腫瘍と認めなかった腫瘍で臨床病理学的な違いがなかったかについて問われた。予後や発生部位、ステージなどの臨床学的所見については有意差が無かったこと、病理学的所見については今後の検討課題としたい旨が回答された。また、高分化型と脱分化型では病理像や臨床像が大きく異なるが、今回の遺伝子解析では、大きな差異が認められなかった理由について問われた。本研究で差異が認められなかった原因として、約100遺伝子に絞った解析であること（ターゲットシーケンスの限界）やそもそも脱分化現象の主因はゲノム異常では無い可能性などが考えられ、今後は全エクソンのシーケンス解析やエピゲノム解析などを行っていく予定である旨が回答された。

以上、本研究には検討すべき課題を残しているものの、高分化型/脱分化型脂肪肉腫のゲノム異常とRTK遺伝子増幅が新規治療標的と成り得る可能性を示した点において、有意義な研究であると評価された。