

主 論 文 要 旨

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	幕 内 梨 恵
主 論 文 題 名			
<p>Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinoma of the stomach (胃神経内分泌細胞癌に対する包括的遺伝子変異・遺伝子発現解析)</p>			
(内容の要旨)			
<p>胃神経内分泌細胞癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) は稀だが悪性度の高い腫瘍として知られている。しかしその遺伝子変異・発現は明らかにはされていない。本研究は、胃NECの包括的遺伝子変異・発現解析を行い、新しい臨床的に有用なバイオマーカーを見つけることを目的とした。</p>			
<p>2014年1月から2015年3月の間に静岡がんセンター胃外科で手術を受けた6例の胃NEC症例と13例の胃腺癌症例を対象とした。IonProtonを用いた全エキソン解析とDNA microarrayを用いた遺伝子発現解析を行い、NECと腺癌を比較した。Orthogonal partial least-squares-discriminant analysis (OPLS-DA) を用いて、2つの腫瘍間の遺伝子発現の違いを多変量解析した。またNECに特異的に発現する遺伝子の免疫組織染色 (immunohistochemistry: IHC) をNEC、腺癌で行った。</p>			
<p>NECでは588の非同義体細胞変異数を557遺伝子で認めた。平均遺伝子変異数はNEC : 98.0 ± 32.7、腺癌 : 62.5 ± 75.7でありNECが有意に多かった ($p=0.023$)。NECで変異している遺伝子のうち92.8%は腺癌には認めない変異であり、TSHZ3, LRP1Bなど、NECでのみ変異を認めた遺伝子が同定された。TP53は両腫瘍でそれぞれ最も変異頻度が高い遺伝子であったが、NECが腺癌より変異頻度が有意に高かった (NEC: 6/6例 (100%)、腺癌6/13例 (46%)、$p=0.044$)。遺伝子発現を用いた多変量解析の結果、NECと腺癌は明確に区別された。NECに特異的に発現している35遺伝子を同定し、このうち神経に関連するMYT1, CPLX2, SLC36A4 HIP1, PROX1についてIHCを行った結果、CPLX2はNEC全例で陽性だった一方、腺癌では2/13例のみ陽性であった。</p>			
<p>胃NECの包括的遺伝子解析の結果、NECは腺癌と比べて遺伝子変異頻度が高く、腺癌とは遺伝子発現プロファイルの明確に異なる腫瘍群であることが示された。CPLX2は胃NECの新しいNEマーカーとなる可能性があることが示唆された。</p>			