

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	久保木 恭利
論文審査担当者	主 査	先端医科学	佐 谷 秀 行	
		国立がん研究センター	落 合 淳 志	
	病理学	金 井 弥 栄	ゲノム医学	小 崎 健次郎
	外科学	北 川 雄 光		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成28年 1月27日	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Comprehensive Analyses Using Next-Generation Sequencing and Immunohistochemistry Enable Precise Treatment in Advanced Gastric Cancer (NGSと免疫染色による進行胃癌の包括的解析)</p> <p>進行胃癌は、複雑な分子学的特徴を持っており、治療薬の開発が難渋している。本研究では、次世代シーケンサー (NGS) と免疫組織染色 (IHC) を用いた進行胃癌症例の解析により、ERBB2以外の受容体型チロシンキナーゼ (RTK) タンパク過剰発現の胃癌は必ずしも遺伝子増幅を伴うわけではなく、その他のオンコジーン変異を伴うことが多いことを見出した。一方で、高レベルなRTKの遺伝子増幅を認める胃癌は、タンパク質の過剰発現を認め、さらに他の遺伝子の増幅やオンコジーン変異を認めることは稀であることから組織不均一性が少ない可能性が示唆され、治療薬の良い標的になりうる事が期待される。</p> <p>審査ではまず、NGSの解析で遺伝子増幅を定義することの信頼性について質問がなされ、NGSで遺伝子増幅を認めた病理標本にてDual Color in situ hybridization (DISH)を施行し、その結果を比較したところERBB2については感度、特異度は90%以上、EGFRに関しては80%以上であったため、NGSによる遺伝子増幅の定義についての信頼性は高いと回答された。また、今回のNGSの解析で用いた遺伝子パネル は一般的なもので、胃癌に特異的なものが見逃されている可能性はないかとの質問がなされ、胃癌で認められている既知の遺伝子については、ほぼ本研究の遺伝子パネルに含まれており、大きな差異はないと考える。しかしROHAなど一部の胃癌で近年報告されている遺伝子は本研究では調べられていないと回答された。次に本研究ではDNAの質の問題で74検体が解析不能と判断されており、その理由について質問がなされ、当初予後を追跡できるよう2003年-2007年と比較的古い検体を使用したため経年劣化によるDNA断片化が原因であると回答された。更に固定方法は2003-2007年で大きく変わっておらずこの間の解析成功率は年代での差は無かったと回答された。また、今後胃癌における遺伝子パネルによるNGS解析の位置づけを質問され、胃癌において遺伝子変異は非常に少なく、本研究の結果から治療標的となりうるのは高レベルの増幅をもつ遺伝子と推測されるため、パネルによるNGS解析は臨床的には必要ではない可能性があるかと回答された。また、胃癌では組織不均一性が問題になるが今回IHCの実施に関してなぜ組織マイクロアレイ (TMA) を使用したのかとの質問がなされ、TMAは別研究にて作成しており、その研究結果を利用するために使用したと回答された。更に、今回のNGS解析はTMA作成部位近傍の組織からDNAを抽出しており、またその病理標本は自ら全て観察して研究を実施したと回答された。また、今回クラスター解析などを行い独自のcriteriaを作ろうという考えは無かったかとの質問がなされ、本研究で得られた変化のある遺伝子は多くなくサンプル毎の頻度も少なかったためクラスター解析を試みたものの分類はできなかつたと回答された。最後に本研究結果、手法から考えられる臨床応用における改善点について質問がなされ、できるだけ新しいサンプルで解析すること、胃癌の不均一性を考慮した経時的な解析を行うことが今後重要であると回答された。</p> <p>以上のように本研究では検討すべき点を残しているものの、進行胃癌における遺伝子変化とタンパク質発現の複雑性を理解することが今後の治療薬開発に重要であることを明らかにした点において有意義な研究であると評価された。</p>				