

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	久保木 恭利
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>進行胃癌において、腫瘍特異的に過剰発現するタンパクは、分子標的治療の良いターゲットであり、特に受容体型チロシンキナーゼ (tyrosine kinase receptors: RTK) の過剰発現 (overexpression) を中心に開発が行われてきた。ERBB2タンパクは進行胃癌において約20%に過剰発現しており、現在ERBB2に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブは既に臨床応用されている。しかしながら、進行胃癌において過剰発現している代表的なRTKであるc-METやEGFR及びFGFR2に対しての治療薬の臨床開発は成功していない。今回、胃癌の分子学的特徴の更なる解明を目的に、進行胃癌121サンプルを用いてnext-generation sequencing (NGS) とimmunohistochemistry (IHC) を実施し、包括的な解析を行った。NGSは、Comprehensive Cancer Panel (Life Technologies, Carlsbad, CA) を用い、癌組織と正常組織両方に対して実施し、遺伝子変異及び増幅を解析した。IHCはERBB2、EGFR、c-MET、FGFR2において実施、スコアリングし、3+を過剰発現と定義した。ERBB2過剰発現の腫瘍の多く (80%) が、ERBB2の増幅を示し、また他のRTKの増幅やoncogene mutationを認めなかった。一方で、c-MET過剰発現の腫瘍の約25%はERBB2の異常を認め、またEGFR、FGFR2過剰発現の腫瘍はERBB2の異常もしくはKRASやPIK3CA等のoncogene mutationを認めた。次に増幅の観点から、これらを評価すると、これらのRTKの増幅腫瘍はRTKに関して相互排他的な増幅を示していた。しかしながらそれぞれのRTKが増幅した腫瘍において必ずしもそのタンパクの過剰発現を認めているわけではなかった。そこで増幅のレベルが高い腫瘍 (正常組織と比して5倍以上) に注目して解析したところ、そのタンパクの過剰発現を認め、さらに他の遺伝子の増幅やoncogene mutationを認めることは稀であった。以上のことから、ERBB2過剰発現の胃癌は比較的シンプルな分子学的特徴を持っているため治療薬の開発の成功に至ったが、今回の研究からERBB2以外のRTK過剰発現もしくは増幅レベルの低い胃癌は複雑な分子学的特徴を持っており、治療薬の開発が困難である可能性が示唆された。一方で増幅のレベルが高い腫瘍は比較的シンプルな分子学的特徴である可能性があり、そのような腫瘍は分子標的治療薬の良いターゲットになりうる事が予想された。そのような腫瘍は胃癌の中では希少であり、臨床の現場でどのようにスクリーニングしていくが今後の課題である。</p>				