

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	南 木 康 作
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
	病理学	金 井 弥 栄	分子生物学	塩 見 春 彦
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成31年 2月 7日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis (胃がん発癌過程における多様なWnt/Rspondinニッチ非依存性の獲得機構の解明)				
<p>本研究では、ヒト胃がん検体由来のオルガノイドライブラリーを構築し、そのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析および培養上のフェノタイプ解析を行うことで、Wnt/R-spondinシグナル・EGFシグナル・形状変化等の遺伝子型-表現型相関を示し、さらに正常細胞に同様の遺伝子型を導入し、表現型が再現されることを実証した。</p> <p>審査では、多様な集団である胃がん細胞は、培養・樹立・正常細胞の除去の過程において選択されるのではないかと問われた。組織型の混在した胃がん組織より異なる形状の細胞が樹立され、さらに両者のゲノム解析で一定の相同性および差異が見出されたため、樹立した細胞は多様性を保持していることがわかった。一方で、サンプリング・樹立・培養の過程において一部の集団が失われている可能性はあると回答された。本法でEpstein-Barr ウイルス (EBV) 陽性がんの樹立は不可能かと問われた。集積したサンプルではEBV陽性胃がんは1例のみであり、樹立は不成功であった。他論文で樹立可能であることが報告されており、技術的には可能であると回答された。がん細胞をニッチ因子による分化誘導で正常細胞にすることは可能かと問われた。がんでは遺伝子変異や染色体異常によって強固に分子生物学的特徴が形成されており、ニッチ因子による細胞外環境のみで正常細胞に誘導することは困難であると回答された。正常細胞ががん細胞に増殖速度で勝るのはなぜか問われた。がん細胞は遺伝学的変化により転移巣などのニッチ因子が不足した環境において増殖可能であるが、ニッチ因子が十分にある環境では増殖に不利となることが推察されると回答された。今後の胃がんのゲノム医療についてどのように考えるべきかと問われた。今回の解析で、ゲノム異常のみではなく遺伝子発現やエピゲノムなど多彩なニッチ非依存性獲得機構が存在していることが判明した。現状ではゲノム解析のみで抗がん剤の効果を予測することは難しく、オルガノイドなどを使った薬剤スクリーニング系の確立が効果判定により有用であることが推察されると回答された。研究の今後の方向性について問われた。予後不良であるgenomically stable (GS) 胃がんの細胞を、オルガノイド培養によって初めて樹立することができた。今後はGS胃がんをさらに集積し、ChIP-seq等によるエピゲノムや全ゲノムの詳細な解析を含め、GS胃がんの発がん機構の解明と治療法開発を目指したいと回答された。</p> <p>以上、本研究はCDH1/TP53変異のニッチ非依存性の獲得機構や臓器による差異、CDH1の形状変化機構の詳細など検討すべき課題は残っているものの、遺伝子型-表現型相関の検討から新たな増殖機構の解明に至った点において有意義な研究であると評価された。</p>				