

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	戸ヶ崎 和博
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
	内科学	片 岡 圭 亮	先端医科学	佐 谷 秀 行
	病理学	金 井 弥 栄		
学力確認担当者：			審査委員長：片岡 圭亮	
			試問日：2021年 2月 2日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Wnt Signaling Shapes the Histologic Variation in Diffuse Gastric Cancer (Wntシグナルにより制御される、びまん性胃がんの腫瘍内不均一性)				
<p>本研究では、低分化腺がんから印環細胞がんが混在する、びまん性胃がんの発生機序を前向きに検証するために、患者由来のオルガノイドを樹立・培養し、形態の解析及び遺伝子発現解析を行った。また、マウス大腸への移植組織及び患者組織の解析から、周囲の線維芽細胞由来のWntとR-spondinの供給有無によって低分化腺がんから印環細胞がんへ分化するヒエラルキー構造を実証した。</p> <p>審査では、CDHI遺伝子のノックアウトとWntシグナルの依存性について問われ、CDHIの単独ノックアウトでは従来提唱されているようなβカテニン核内移行増加に伴うWntシグナル活性化は認められておらず、それよりも細胞接着機能の低下に伴う浸潤能獲得といった機序による癌化への寄与が考えられると回答された。本研究で提唱されたがん幹細胞モデルでは説明されないようなびまん性胃がんの腫瘍内不均一性はないかと問われた。実際に同一患者の原発巣・腹水のオルガノイドを樹立し比較した検討からも、遺伝子変異の差異によって腫瘍内に低分化腺がんと印環細胞がんが混在する例もあると考えられると回答された。腹水から樹立したオルガノイドと、原発巣から樹立したオルガノイドの差異について問われ、遺伝学的にも形質的にも大きく差異が確認されており、この差異を解析することで悪性化機序が明らかになる可能性があるという回答された。TCGAの大規模遺伝子解析結果と、オルガノイドの遺伝子解析結果の乖離について問われた。オルガノイドの樹立の際のセレクションバイアスや、患者組織の解析における間質細胞のコンタミネーションによってサンプルを除外したことによるバイアスや解析精度の低下が、乖離の原因として考えられると回答された。</p> <p>今後の展望として、どのようにびまん性胃がんの治療に繋げていくかという点について問われた。まずは間質からのWnt/R-spondinをターゲットにした治療が考えられる。さらにびまん性胃がんでは、分化細胞である印環細胞が間質に入り込んでいくような特徴的な組織像を示す。CDHI変異という特殊なドライバーによって生じた印環細胞は、独自の機能を持って浸潤に寄与しているのではないかと考え、従来開発されてきたようながん幹細胞への標的治療と対照的に、印環細胞を標的とした治療が行えないか、研究を進めている。具体的には、印環細胞を特異的にアブレーションする系を作成中である、と回答された。</p> <p>以上、本研究は今後さらに検討すべき課題は残されているものの、びまん性胃がんにおける遺伝子変異と腫瘍周囲の環境がどのように生物学的表現型を形成するかを初めて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>				