

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	川 尻 沙 良
論文審査担当者 主 査 内科学 金 井 隆 典 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 臨床検査医学 松 下 弘 道 学力確認担当者： 審査委員長：石垣 和慶 試問日：2024年12月25日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases (日本と海外ゲノムデータを用いたがん種横断的ドライバー異常の比較と統合解析)				
本研究では、がんゲノム情報管理センター（C-CAT）に集約された約5万例のがん遺伝子パネル検査データを解析することにより、日本人のがんゲノム異常の全体像や特徴、その臨床的有用性を明らかにした。さらに日本と米国データを統合した共存排他関係のメタ解析を行い、エピゲノム制御因子変異の共存ががんの生存に有利に働くという新規発がんメカニズムを解明した。 審査では、<i>TP53</i>遺伝子変異頻度がアジア人で高い理由を問われた。アメリカのコホート内のアジア人と白人を比較してもアジア人の方が<i>TP53</i>遺伝子変異頻度が高かったことから、環境因子よりは遺伝的要因の寄与が大きい可能性が示唆されると回答された。また、<i>TP53</i>遺伝子変異の人種間の変異分布の違いに関して問われた。各がん種において<i>TP53</i>遺伝子の変異分布に明らかな人種間差は認められなかったと回答された。本研究で判明した結果から、今後のゲノム医療の適切な進め方について問われた。本研究では、ゲノム異常の人種差が示され、欧米に比べて日本に多い胆道がんなどではゲノム異常を標的とした治療薬の開発が不十分であることが明らかになり、日本人に向けた診断と治療戦略の最適化が必要であると回答された。 エピゲノム制御因子変異の共存について、同一クローンに生じている変異かどうか問われた。厳密な評価は困難であるものの、低アレル頻度の変異は除外していること、またエピゲノム制御因子変異が蓄積することにより、細胞増殖に関連する遺伝子発現変化がさらに惹起されている現象から、これらの変異は同一クローンに生じていると考えられることが回答された。変異フィルタリングで、人種ごとの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) を除外する基準が問われた。人種特異的な生殖細胞系列変異を除外するため、National Heart, Lung, and Blood Institute Exome Sequencing Project、1000 Genomes Project、gnomAD exome collectionなど多様な人種を含むSNPデータベースに加え、日本人のSNPデータベースを2つ使用した。特に、gnomADでは人種ごとの最も高い頻度を用いて各人種に特異的な生殖細胞系列変異を除外したと回答された。さらに、今回見出した共存排他関係の生物学的意義について問われた。本研究で着目したエピゲノム制御因子変異の共存は、遺伝子発現と機能的解析を組み合わせることで、エピゲノム制御因子変異がある症例では細胞増殖関連遺伝子の発現が活性化し、変異の共存ががんの生存に有利に働くことを見出した。 以上、本研究は日本人のがんゲノム異常の全体像や特徴、その臨床的有用性を明らかにし、複数データベースの統合的解析を行うことにより新規発がんメカニズムを解明した点から、有意義な研究であると評価された。				