

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	早 乙 女 啓 子
主 論 文 題 名				
Clinical implications of next-generation sequencing-based panel tests for malignant ovarian tumors (がん遺伝子パネル検査の卵巣悪性腫瘍における有用性の検討)				
(内 容 の 要 旨)				
がん遺伝子検査に基づいた精密医療（プレシジョン・メディシン）は臨床現場において実用化が開始されている。しかし、その結果が実際の治療に結び付く症例は多くないのが現状である。卵巣悪性腫瘍においては、その予後の悪さから新たな分子標的薬とそのバイオマーカーの登場が期待されており、遺伝子異常に基づいた治療法の模索を可能とするがん遺伝子検査の有用性が期待されている。本研究では、卵巣悪性腫瘍症例88例の腫瘍検体を用いて、160遺伝子のターゲットシーケンスを行い、結果を解析したので報告する。症例は2012年から2017年に当院にて手術治療を行った卵巣悪性腫瘍88例（高異型度漿液性癌（high-grade serous carcinoma: HGSC）27例, 類内膜癌（endometrioid carcinoma: EC）15例, 明細胞癌（clear cell carcinoma: CCC）30例, 粘液性癌（mucinous carcinoma: MC）6例, 未分化癌（undifferentiated carcinoma: UC）4例, その他（others）6例（未分化胚細胞腫1例, 癌肉腫3例, 扁平上皮癌1例, 混合癌1例））である。結果としてactionable遺伝子変異は全体の90.9%に認め、druggable遺伝子変異は40.9%であった。相同組換え修復異常関連遺伝子は、<i>BRCA1</i>変異をHGSCの14.8%, <i>BRCA2</i>変異をECの20%, CCCの3.3%, <i>ATM</i>変異をECの33.3%に認めたが、<i>BRIP1</i>, <i>PALB2</i>の変異は認めなかった。DNAミスマッチ修復遺伝子として<i>MSH2</i>はECの6.7%, <i>MSH6</i>はCCCの3.3%に認め、<i>MLH1</i>, <i>PMS2</i>変異は認めなかった。Hypermutation（腫瘍遺伝子変異量≥ 10SNVs/Mbp）はHGSC 7.4%, EC 46.7%, CCC 10%, MC 0%, UC 25%, others 33.3%に認めた。コピー数変異（copy number alterations: CAN）カウントはHGSCで他の組織型と比較し有意に高く（$p<0.005$）, CCCにおいてはCNAカウント highはより進行したステージ（$p<0.05$）と予後の悪化（$p<0.01$）と相関した。全体においてもCNAカウント highは予後の悪化と相関していることが示された（$p<0.05$）。 今回の検討より、遺伝子パネル検査を用いることで卵巣悪性腫瘍の約40%の症例にdruggable変異を認め、治療の可能性が示されるとともに、CNAカウントが予後の推定に有用である可能性が示された。				