

学位授与番号：乙 3 1 2 5 号

氏 名：竹中 将貴

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 7 月 22 日

学位論文名：

ターゲットディープシーケンスを用いた卵巣癌治療関連遺伝子異常プロファイリング

主論文名：

**Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing.**

（ターゲットディープシーケンスを用いた卵巣癌治療関連遺伝子異常プロファイリング）

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 山田 尚 教授 相羽恵介

# 論文要旨

論文提出者名	竹中 将貴	指導教授名	岡本 愛光
--------	-------	-------	-------

## 主論文題名

Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing

(ターゲットディープシーケンスを用いた卵巣癌治療関連遺伝子異常プロファイリング)

Masataka Takenaka, Motonobu Saito, Reika Iwakawa, Nozomu Yanaiharu, Misato Saito, Mamoru Kato, Hitoshi Ichikawa, Tatsuhiko Shibata, Jun Yokota, Aikou Okamoto, Takashi Kohno

International Journal of Oncology, 2015, 46, 2389-2398

## 【目的】

ターゲットディープシーケンスにより、上皮性卵巣癌の主要組織型における治療関連遺伝子異常プロファイルを比較検討することを目的とした。

## 【対象と方法】

前治療が施行されておらず、初回手術により病理学的に上皮性卵巣癌と診断された 72 例症例を対象とした。これらの上皮性卵巣癌および隣接する正常部分の急速凍結組織から抽出されたゲノム DNA を用いて、46 がん関連遺伝子の 740 ホットスポットにおける体細胞変異および染色体コピー数異常を調査した。検出されたすべての変異およびコピー数異常は、Sanger シーケンス、定量的リアルタイムゲノミック PCR 法により確認した。

## 【結果】

72 例中 35 例 (48.6%) で分子標的治療薬に反応しうる遺伝子変異やコピー数異常が検出された。具体的には、PIK3CA が 25.0%、KRAS が 13.9%、ERBB2 が 4.3%、PTEN が 2.8%、RB1 が 2.8%、CDKN2A が 2.8%、AKT1 が 1.4%、CTNNB1 が 1.4%、NRAS が 1.4% の症例で、遺伝子変異やコピー異常を起こしていた。さらにこれらの異常は相互排他的に生じている傾向が認められた。非漿液性腺癌では、47 例中 32 例 (68.1%) の症例で治療関連遺伝子異常が検出された。

## 【結論】

卵巣癌、特に非漿液性腺癌では、しばしば分子標的治療薬に反応しうる遺伝子異常が生じていることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

竹中将貴氏の学位申請論文は主論文1編からなり、タイトルは「Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing」、日本語では「ターゲットディープシーケンスを用いた卵巣癌治療関連遺伝子異常プロファイリング」と題され、2015年にInternational Journal of Oncology誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2014年で3.025である。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

平成27年7月13日、山田尚、相羽恵介両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、竹中氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

- (1) 病理型の違いと癌の発生母体の関連はどうなっているのか？
- (2) 病型の相違による遺伝子発現プロファイルはどの様に報告されているのか？
- (3) 変異の解析の手順はどの様になされたか？
- (4) いわゆる SNPs を除外したか？
- (5) 頻度が低い変異とは、どの様な意味か？
- (6) 検討した変異の中でリード数の一番低かったのはどれくらいか？
- (7) 変異率はどれくらいだったか？
- (8) Insertion/deletion はどれくらいあったか？
- (9) いわゆる cell free DNA での解析は可能か？
- (10) 卵巣がんにおけるエピジェネティック関連遺伝子の変異はどの様に報告されているか？
- (11) これらの遺伝子変異は driver mutation となり得るのか？
- (12) 分子標的薬の target となる遺伝子を主に検討しているが、それ以外の変異についてどう考えるか？
- (13) 分子標的薬だけで卵巣癌が治癒できると考えるか？
- (14) 変異とそれに伴う機能についてはどの様に考えるか？
- (15) 変異の見つからない癌が多いがエクソーム解析をすればより情報は得られるのか？ (16) 卵巣がんはシングルクローンか？色々なクローンが混ざっているのか？
- (17) 各々の遺伝子変異はがん病理組織特異的と言えるか？

これらの質問に対して、竹中氏は適切に回答し、有用な議論がなされた。

その後、山田、相羽両教授と慎重に審議した結果、日本人卵巣癌の分子基盤を明らかにしただけでなく分子標的薬を使用した治療の可能性につながる重要な研究であり、学位を授与するに値する研究であると結論した。