

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 加 藤 麻 倫

主査 准教授 本 間 明 宏
審査担当者 副査 教授 畠 山 鎮 次
副査 准教授 神 山 俊 哉
副査 教授 坂 本 直 哉

学 位 論 文 題 名

低分化胃癌の個別化病理診断のための遺伝子プロファイリング
(Gene Profiling for the Personalized Pathological Diagnosis of Diffuse-type Gastric Adenocarcinoma)

申請者は、胃癌、特に低分化胃癌のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織検体を対象に、免疫組織化学染色によるタンパク発現解析、RT-PCR による mRNA 発現解析、特殊染色および in situ hybridization (ISH) 法による微生物感染解析、次世代シーケンサー (NGS) による遺伝子変異解析を行い、臨床病理学的因子や予後との相関を検討した。まず対象とした低分化胃癌 41 症例の全生存率解析を行い、高度なリンパ管侵襲および静脈侵襲が予後不良因子であることを確認した。免疫組織化学染色による検討で、 β -catenin 細胞膜陰性と高度な脈管侵襲に正の相関関係を認め、Sox10 陰性と高度な静脈侵襲に正の相関関係を認めた。RT-PCR による検討で、SOX10 低発現と高度なリンパ管侵襲に正の相関関係を認めた。微生物感染解析および NGS による検討で、*H. pylori* や *RHOA*、*ARID1A* などの低分化胃癌の発生機序に基づく分類が示唆された。以上の結果から、低分化胃癌における個別化医療のための病理診断スキームを作製した。

副査の神山准教授から、若年症例の割合と若年症例に特徴的な結果の有無について、 β -catenin 細胞膜陰性症例で脈管侵襲が高度であった理由や発現結果の解釈について説明を求められた。副査の畠山教授から、今回使用した p53 の抗体の種類について、NGS 解析結果と免疫組織化学染色結果の解離の理由について質問があった。副査の坂本教授から、症例数が少ない理由、研究の同意取得の方法、SOX10 において RT-PCR 結果と免疫組織化学染色結果が完全一致していなかった理由について質問があった。最後に主査の本間准教授から、SOX10 で基礎論文が accept されているが結果が完全一致していないことについて指摘があったか、低分化胃癌 41 症例における HER2 陽性率がパイロット実験時と比較して低い理由、各遺伝子変異による推奨される薬剤の具体例はあるか、と質問があった。申請者はこれらの質問に対して、自らの研究結果やその解釈、および先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。