



Title	遺伝子プロファイリングによるRAS、BRAF変異型大腸癌の治療戦略の探索〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	西上, 耕平
Description	配架番号 : 2342
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12838号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67475
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kohei_Nishigami_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 西上 耕平

	主査	教授	平野	聡
審査担当者	副査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	秋田	弘俊

学 位 論 文 題 名

遺伝子プロファイリングによる *RAS*、*BRAF* 変異型大腸癌の治療戦略の探索
(Search of treatment strategy for *RAS* and *BRAF* mutated colorectal cancer by gene profiling)

本研究は、NGS (Next Generation Sequencer) を用いた遺伝子変異解析により、大腸癌治療の precision medicine につながる遺伝子プロファイリングならびにバイオマーカーの探索を行うことを目的とした研究である。遺伝子プロファイリング解析では、*KRAS* もしくは *BRAF* 変異と *PI3K/AKT/mTOR* 経路関連遺伝子変異の重複遺伝子変異群が 1 つの genotype と考えられ、予後が不良で右側結腸に多い傾向が認められる結果となった。この genotype が今後の大腸癌の precision medicine における 1 つのバイオマーカーになり得る可能性が示唆された。

学位論文内容の口頭発表後、副査の山下啓子 教授より、今回の検討での遺伝子変異の頻度は既知の報告と比較して違いがないかということと、大腸癌で重要である *APC* 遺伝子に関してあまり取り扱っていない理由についての質問があった。これに対して申請者は、*KRAS* 約 40%、*BRAF* 約 10%、*PIK3CA* 約 13% などメジャーな変異に関しては、既知の報告とほぼ同等の変異出現頻度であった旨回答した。また、*APC* 遺伝子に関しては、*APC* 遺伝子は Wnt シグナルの β カテニンに関与することで癌化に関与すると考えられているが、Wnt シグナルや β カテニンをターゲットとする薬剤は現在のところ存在せず、*APC* 遺伝子は druggable mutation とはいえないため、今回の検討では取り扱わなかったと回答した。続いて、副査の神山俊哉 准教授より、3 群にグループ分けしたことにより、臨床上ならびに治療法に対してどのような意義があるのかとの質問があった。これに対して申請者は、同じ *KRAS* 変異症例であっても *mTOR* 関連遺伝子変異を重複した症例と重複していない症例では、予後、腫瘍占拠部位で大きく異なり、*KRAS* 変異症例をさらにその特徴から細分化することができ臨床的意義があると考えられる旨回答した。また、*RAS* と *PIK3CA* の重複変異症例において MEK 阻害剤と *PI3K/AKT/mTOR* 阻害剤との併用療法が有効であるとの報告もあり、今後治療法選択の指標になる可能性もあると考えられる旨回答した。続いて、副査の秋田弘俊 教授より検出された変異が pathogenic なものかどうかの確認は ClinVar や COSMIC などで行っているかということと、使用したパネルの利点についての質問があった。これに対して申請者は、解析システムにおいて COSMIC の情報、アノテーションが記載されるようになっているため確認しているが、今回の検討で

は COSMIC に登録のない変異も **pathogenic** ではないと断定はできないため、数は少ないが **druggable mutation** として抽出したと回答した。また、パネルに関しては、**Amplicom Panel** は、低頻度変異の検出にもすぐれており、より臨床での使用に適しているパネルであると考えられる旨回答した。最後に、主査の平野 聡 教授より、今後の臨床応用ならびに治療効果の判断に関して質問があった。これに対し申請者は、現状ではとくにコストの面で、一般臨床で広く使用することは難しいが、**NGS** の技術の進歩、症例数の増加にともなうコストの削減が期待されること、また、今後さらに解析が進めば、疾患ごとのパネルも作成され、検査する遺伝子数の絞り込みも行うことができる旨回答した。治療効果の判断に関しては、現在進行中のバスケット試験やアンブレラ試験などの臨床試験の結果を待たなければならないと考える旨回答した。

申請者はいずれの質問に対してもほぼ的確に回答し、当該領域に関する深い見識と研究遂行能力を有することを示した。

審査員一同はこれらを総合的に評価し、大学院博士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と判定した。