HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	乳癌におけるがん遺伝子パネルを用いた遺伝子解析と臨床的特徴に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	萩尾, 加奈子
Description	配架番号：2618
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14497号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81740
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kanako_Hagio_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　萩尾　加奈子

主査　　教授　青山　英史
審査担当者　副査　　教授　篠原　信雄
副査　　教授　園下　将大

学 位 論 文 題 名

乳癌におけるがん遺伝子パネルを用いた遺伝子解析と臨床的特徴に関する研究
（Studies on genetic alteration and clinical characteristics in breast cancer by clinical targeted sequencing）

本研究は、がん遺伝子パネル検査の乳癌の実臨床における有用性を調べることを目的とし、「１．転移再発乳癌におけるがん遺伝子パネルを用いた検討」として、次世代シークエンサーによりがん遺伝子の網羅的解析を行い、その検査結果と臨床的特徴の関係についてのレトロスペクティブな解析を行った。転移再発乳癌でがん遺伝子パネル検査を受けた全29症例を対象とした解析の後、特にER陽性、HER2陰性を示した24症例について注目し、内分泌療法感受性により症例を4群に分けてより詳細な解析を行った。その結果、体細胞系遺伝子異常としては、TP53、PIK3CA、AKT1、ESR1遺伝子異常を多く認めた。また生殖細胞系遺伝子異常（BRCA1, BRCA2, PTEN）は6症例で認め、そのうち5症例では乳癌や卵巣癌の家族歴を有していた。また、6症例いずれも45歳以下であった。次に遺伝子異常と臨床経過との関連性についての検討を行った。その結果、TP53遺伝子異常を有する症例では遺伝子異常がない症例に比べて予後が有意に悪い傾向にあること、一方で、他の遺伝子異常と予後との間に明らかな関連性が見られないことを明らかにした。またTP53遺伝子異常は、内分泌療法への感受性が最も低い群で多くみられること、一方で、PIK3CA遺伝子異常は内分泌療法への感受性と関係なくみられ，AKT1遺伝子異常は内分泌療法への感受性が高い群に多くみられる傾向にあることを明らかにした。また生殖細胞系遺伝子異常については、内分泌療法への感受性が低い群で多い傾向があることを示した。以上の結果からER陽性、HER2陰性の乳癌におけるTP53遺伝子異常の予後予測・治療法選択におけるバイオマーカーとしての臨床的使用の可能性について言及した。

次に、どのような遺伝子異常が乳癌進展に関わるのかを明らかにするために、遺伝的要因の関与が推測される若年性乳癌について、「２．若年性乳癌におけるがん遺伝子パネルを用いた検討」を行った。対象は初発時34歳以下の乳癌患者13症例である。非若年乳癌症例に比べて生殖細胞系遺伝子異常が多いという仮説を立てたが、検討の結果は逆に生殖細胞系遺伝子異常数は非若年者と比較して大差なく、また体細胞系遺伝子異常は若年性乳癌の方が少ないという結果を得た。また乳癌の進展に伴う遺伝子異常は個々の症例で全く異なっていた。以上の結果から、若年性乳癌では非若年性乳癌とは異なる遺伝子が関与している可能性があり、若年性乳癌を対象とした新ながん遺伝子パネルの開発の可能性についての考察がなされた。

審査にあたり、まず副査の園下教授から、本研究の新規性についての質問があり、更にがん遺

伝子パネル検査の特徴を生かすためには単一遺伝子の変異を見るだけではなく、複数の遺伝子変異の組み合わせと予後との関連性を検討した方がよいのではないかという指摘があった。副査の篠原教授からは、学位論文の体裁に関して幾つかの指摘があり、また実臨床におけるパネル検査の有用性についての質問がなされた。主査の青山からは、所属教室におけるこれまでの研究と本研究の関連性について、とくにPIK3CAについての質問、さらにTP53遺伝子変異を持つ治療抵抗性乳癌に対する治療の現状と将来的な治療法開発の可能性についての質問があった。申請者は、本研究は症例数が少ないこと、2つの異なったがん遺伝子パネル（CLHURCもしくはOncoPrime）を用いた研究であることなど本研究の限界点を理解し、その点を踏まえたうえで、これまで明らかになっている文献的な知見に本研究が与えることができる付加価値、今後の研究の方向性などについて適切な回答を行った。最後に、現在の本研究論文のピアリビュージャーナルでの投稿状況について、軽微な変更を要するマイナーリビジョンであることを確認した上で審査を終了した。

本研究は、乳癌の中でも特に治療抵抗性症例、若年性症例について焦点を絞り、がん遺伝子異常と臨床的特徴を詳細に研究した点が高く評価され、今後の難治性乳癌治療に関する研究の発展に寄与することが期待される。

審査員一同はこれらの学術的価値成果を高く評価し、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）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。