



Title	胆道癌における遺伝性腫瘍関連遺伝子バリエーションと相同組換え欠損についての研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大川, 裕貴
Description	配架番号 : 2813
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15684号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91349
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKAWA_Yuki_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 大 川 裕 貴

主査 教授 武 富 紹 信
審査担当者 副査 准教授 橋 本 茂
副査 教授 近 藤 亨

学 位 論 文 題 名

胆道癌における遺伝性腫瘍関連遺伝子バリエーションと相同組換え欠損についての研究
(Study of hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer)

遺伝性乳癌卵巣癌症候群やリンチ症候群に寄与する生殖遺伝子変異は胆道癌の発癌に関与するという報告が散見されるが、その寄与度は未だ不明である。胆道癌における遺伝性の解明は、癌スクリーニングおよび新規治療ターゲットの同定につながると考えた。本研究では日本人集団における胆道癌症例に対してゲノム解析を行い、複数の遺伝子において生殖細胞遺伝子変異が胆道癌の発生に寄与することを明らかにし、相同組換え修復欠損の表現型をもつ胆道癌が存在することを、全ゲノム解析を用いて明らかにした。

審査にあたり、副査の橋本准教授から病原性が不明な変異について検討したが、これを調べる意義はあるのかという質問があり、申請者は遺伝子毎の病原性が不明な変異を胆道癌症例とコントロール症例で比較することには意義は少ないかもしれないが、個々の病原性が不明な変異について病原性があるかを調べることは変異データベースの蓄積につながるため有用であると回答した。また、生殖細胞変異の有無では胆道癌において全生存期間に差は認められなかったが、生殖細胞変異は癌の発生には関わる一方で、悪性度には別の要因が関与しているのかという質問があり、申請者は今回の結果はそうのように解釈すべきであるが、相同組換え修復欠損やミスマッチ修復欠損などそれぞれをターゲットとした治療法を行うことができれば生殖細胞変異がある患者の予後の改善が期待されると回答した。さらに、遺伝子変異だけではなく腫瘍微小環境も予後に大きく関与するが、これらの関係性についてどのように考えているかと質問があり、申請者は腫瘍微小環境についてゲノム解析で検討するためには RNA 解析が必要であるため、全ゲノム解析と情報を統合することで、さらに腫瘍の特徴を明らかにできる可能性があると回答した。

次に、副査の近藤教授から *BRCA* の変異が存在し相同組換え修復欠損の状態にある細胞ではどれくらいの DNA 変異が生じるのかという質問があり、申請者は今回の解析では全体的な変異の数については解析していないと回答した。また、生殖細胞変異があった症例では共通した遺伝子変異は存在するのか、さらに、*BRCA* 変異はクロマチンリモデリングと関係するという報告もあるが今回の解析では関係があったのかという質問があり、申請者は生殖細胞変異のある症例における driver 遺伝子変異については検討していない、また全ゲノム解析ではクロマチンリモデリングの解析はできないため ATAC-seq など別の手法でのゲノム解析が必要であると回答した。次に、*BRCA* や *PALB2* 変異を持つ症例にセカンドヒットがあると相同組換え修復欠損を示したが、具体的にはどの遺伝子にセカンドヒットが

認められたのかという質問があり、申請者は、セカンドヒットは対立遺伝子において変異や欠失が生じたことを表しており、*BRCA* や *PALB2* の対立遺伝子に変異があったと回答した。

最後に主査の武富教授から、全ゲノム解析で腫瘍含有率の推定にコピー数異常の情報を用いていたが、コピー数異常が少ない腫瘍の場合は低い腫瘍含有率として算出されてしまうのではないかと質問があり、申請者はコピー数異常が少ない腫瘍では腫瘍純度が低く見積もられてしまう可能性があるため、腫瘍組織を採取する際に病理学的にも含有率を評価することが重要であると回答した。また、PARP 阻害薬を投与すると一本鎖 DNA 損傷に対する修復が行われなためエラーが蓄積し、かえって癌化が促進されるのではないかと質問があり、申請者は一本鎖 DNA 損傷が修復されない場合は二本鎖 DNA 損傷が起こるため PARP 阻害薬は相同組換え修復欠損の細胞の細胞死を誘導すると回答した。さらに、相同組換え修復欠損がある胆道癌に対して、そのすべてに PARP 阻害薬を投与すべきと考えるかという質問があり、申請者は、胆道癌は有効な治療法が少ないため治療選択肢が増えることはメリットであり、家族歴などで少しでも相同組換え修復欠損であることを疑うような症例であれば遺伝子解析を行いターゲットとなる治療を選択することは有効な手段になると回答した。また、腫瘍には不均一性があるが、腫瘍の中心部や先進部などサンプリングの位置を変えて解析を行ったかとの質問があり、申請者は今回の解析では 1 か所のバルクサンプリングで解析したため、同一腫瘍内の不均一性については検討できていないため、シングルセル解析など別の手法で解析することでさらに腫瘍の特徴が明らかになる可能性があるかと回答した。

この論文は、学位審査会において高く評価され、今後の胆道癌のゲノム研究について発展が期待される。審査員一同、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。