




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	原賀 光		
学位論文名	Exploring the Genetic and Clinical Landscape of Dedifferentiated Endometrioid Carcinoma			
学位論文審査委員	主査	先端がん治療センター / 腫瘍内科	田村研治	
	副査	生化学講座	宮城聡	
	副査	医療安全管理部	深見達弥	

論文審査の結果の要旨

脱分化型子宮体がん(DDEC)は、1~2%の希少フラクシオンであり、高分化がんと未分化がんが混在する。研究目的は、日本人におけるDDECのゲノム異常、及び、未分化移行の原因となる遺伝子を明らかにすること、個々のゲノム異常をふまえた薬物療法について想起することである。DDEC18例を用い、同時期に診断された子宮体がん255例を対照とした。11種類の特異抗体を用いた免疫組織染色や、p53解析。一部の症例ではWhole-exome sequenceを用いたPOLE, ARID1A変異, HRD(相同組み換え修復欠損), MSI (高度マイクロサテライト不安定性), TMB解析などを施行した。頻度は約2%であった。他組織型と比較し進行病期、筋層・リンパ脈管浸潤、リンパ節転移と相間した。5年無増悪生存率は40%、5年生存率は30%と予後不良であった。高分化部位と未分化部位との比較では、複数の上皮系マーカーの欠損、p53変異、あるいはdMMRの増加傾向を認めたが、未分化移行の原因遺伝子異常を特定できなかった。対象中に、TCGA分類における①Copy number high、②MSI-high、③POLE mutantの特徴的な3症例を同定し、それぞれ①HRD陽性,PIK3CA増幅、②MSI-high,ARID1A変異、③ARID1A変異,TMB-highを伴っていた。DDECは個々のゲノム異常に従い、免疫チェックポイント阻害薬や、PARP阻害薬などを組み合わせた治療(DUO-E)の有用性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

希少フラクシオンである脱分化型子宮体がん(DDEC)に関するゲノム研究は少なく、本研究の新規性を高く評価する。未分化移行の原因となる単一遺伝子異常は特定できなかったが、heterogeneityであることも重要で、個別化分子標的薬の有用性についても論じている。さらなる基礎・橋渡し研究が望まれる。SW1/SNF, IN1, BRG1, がん幹細胞など他の追加解析が望ましい。研究に関連する知識も十分であり、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。

(主査：田村研治)

申請者は、希少がんである脱分化型子宮体がん(DDEC)サンプルを収集し、ゲノム解析、組織学的解析等を行なった。全症例に共通する原因遺伝子を同定するには至らなかったものの、新規性の高い研究である。さらに、遺伝子変異プロファイルに応じた治療法についても議論を行っており、臨床応用に繋がる可能性を秘めた研究である。以上により、博士(医学)の授与に値すると判断した。

(副査：宮城聡)

申請者は、希少癌である脱分化型子宮体がん(DDEC)について、日本人症例を体系的に収集し、臨床病理学的解析と分子遺伝学的解析を組み合わせ検討した。本研究は単一遺伝子異常の特定には至らなかったが、DDECが高度に不均一な腫瘍群であることを免疫組織学的所見および全エクソーム解析から示した点に学術的意義がある。探索的研究としての限界を自覚的に整理し、今後の検証研究への課題を提示しており、博士論文として評価できる。

(副査：深見達弥)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。