

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1366 号	氏名	那須 洋紀
審査担当者	主査	赤木 由人	(印)
	副主査	山本 健	(印)
	副主査	井川 尊	(印)
主論文題目： Comprehensive Molecular Profiling and Clinicopathological Characteristics of Gastric-type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix in Japanese Women (日本人女性における子宮頸部胃型粘液性癌の網羅的分子プロファイルと臨床病理学的特徴)			

審査結果の要旨 (意見)

子宮頸部胃粘液癌 (GAS) は予後不良な疾患であることから、特異的な遺伝的特徴を検索し、治療に結び付く取り組みとしての研究である。13 例の DNA 解析から CDKN2A 変異が最も頻度が多い共通の因子として確認されたことから、GAS と CDKN2A の関連が想定される重要な遺伝子であることが期待できる。これまでににおいても CDKN2A がゲノム解析の結果として報告がないとのことであるので、この遺伝子に関する研究を進めていく意義があると考えられる。可能であれば Vitro の実験での確認に期待する。しかしながら今回の検討は 13 例と少ない集団での検討であること、さらに検体の保存方法の異なるものを用いたものであることから、普遍的な状況なのか、そして治療に結び付くかどうかの課題が残るところである。

論文要旨

子宮頸部胃型粘液性癌 (GAS) は、ヒトパピローマウイルス (HPV) 非依存性に発症する最も一般的な腺癌である。一般的に GAS は進行した病期で診断され、HPV 関連の通常型腺癌よりも予後不良である。GAS の分子プロファイルを検討した研究はほとんどないが、TP53 と STK11 の遺伝子変異が繰り返し報告されている。我々は GAS の臨床病理学的特徴と分子プロファイルを解析した。2000 年 1 月から 2020 年 12 月までに治療を受けた GAS 患者 13 人の新鮮凍結組織検体とホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織を解析した。8 例の新鮮凍結検体について Cancer Hotspot Panel v2 を用いた次世代シーケンシングを行い (症例 1-8)、6 例の FFPE 検体について FoundationOne CDx (F1CDx) アッセイを行った (症例 8-13)。その結果、42 の遺伝子で 74 のゲノム変化を同定した。頻度の高い順に、TP53、ATRX、CDKN2A、KRAS、APC、および STK11 に少なくとも 3 例で変化を認めた。F1CDx で解析した 6 例の検体すべてで、標的可能なゲノム変化が同定された。GAS は TP53 の異常に加えてシグナル伝達経路の持続的な活性化や細胞周期制御に関連するさまざまなゲノム変化を有しており、GAS の克服には分子プロファイリングに基づく精密医療が必要であると考えられた。