

論文の内容の要旨

氏名：小 関 佑 介

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Molecular profile of poorly cohesive gastric carcinoma with special reference to survival
(poorly cohesive 胃癌の生存と関連した分子プロファイル)

背景 胃癌の WHO 分類における poorly cohesive carcinoma (PCC) は生存が不良で悪性度が高く、分子生物学的には *CDH1* や *RHOA* 遺伝子への変異蓄積が高率に認められることが報告されているが、網羅的な遺伝子解析に関する報告はなされていない。さらに PCC における signet-ring cell carcinoma (SRC) の含有率で生存に差がある事が指摘されているが、SRC の含有率による詳細な分子プロファイルも解析されていない。本研究では、PCC と non-PCC 及び SRC 含有率の異なる PCC 間での分子プロファイルと生存との関連を明らかにすることを目的とした。

方法 本研究は、2014 年 1 月から 2019 年 4 月の間に胃腺癌に対して胃切除を行った患者のうち、当院で施行している Project HOPE に参加同意が得られた通常型胃腺癌 455 人を対象とした。対象患者の全エクソームシーケンシングおよび遺伝子発現プロファイリングを解析した。WHO 分類に従い、PCC と non-PCC に分類し、PCC はさらに SRC 含有率により、SRC、combined、PCC not-otherwise-specified (NOS) に分類した上で、それぞれの分子プロファイルと臨床病理学的因子及び生存を比較した。

結果 159 人が PCC、296 人が non-PCC であった。PCC のうち、44 人が SRC、64 人が combined、51 人が PCC-NOS であった。*CDH1* と *RHOA* の変異は、PCC において有意に多かった。PCC は、non-PCC よりも全生存率 (OS) と疾患特異的生存率 (DSS) が不良だった ($p=0.002$, $p<0.001$)。PCC のサブグループ解析では、SRC 群が良好な OS と DSS を示した一方、*CDH1* 変異を有する PCC-NOS 群は非常に生存が不良だった (OS; $p=0.002$, DSS; $p<0.001$)。PCC-NOS および combined 群では、*CDH1* の細胞外ドメイン 1 の変異を有する患者は、特に生存が不良だった ($p=0.003$, $p=0.015$)。

結論 PCC は、non-PCC よりも生存が不良だった。*CDH1* と *RHOA* の変異蓄積は、PCC に特徴的なプロファイルだった。PCC の中で、*CDH1* 変異が non-SRC の生存に重要な役割を果たす可能性が示唆された。