

## 論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：(主 査) 教授 山 下 裕 玄

(副 査) 教授 上 原 秀 一 郎 教授 増 田 し の ぶ

教授 木 暮 宏 史

胃癌取扱い規約に記載されている胃癌組織型の中で、非充実型低分化腺癌 (por2) と印環細胞癌 (sig) が WHO 分類 (第 5 版) の poorly cohesive carcinoma (PCC) に分類される。このタイプは高率に腹膜転移を合併し、予後不良であることが少なくない。PCC、特に sig の分子生物学的な特性については不明な点が多い。

小関氏は、2014 年 1 月から 2019 年 3 月に静岡がんセンターで切除されて遺伝子解析用の試料が採取された胃癌患者 600 例の中から、特殊型に分類される組織型、R2 切除、術前化学療法症例を除いた 455 例を対象に検討を行った。PCC に分類されたのが 159 例で、PCC に分類されない non-PCC が 296 例であった。PCC を腫瘍に占める sig の割合から SRC (>90%)、combined (10-90%)、PCC-NOS (<10%) に亜分類し解析を行った。全エクソームシーケンス解析および遺伝子発現プロファイリングによってこれらを比較検討した。

PCC は non-PCC と比較して CDH1、RHOA 遺伝子の変異が有意に多く生存率も低かった。SRC が 44 例、combined が 64 例、PCC-NOS が 51 例で、PCC の中では SRC の生存率が高く、特に CDH1 遺伝子変異を有する PCC-NOS が極めて予後不良であった。CDH1 遺伝子変異は細胞外領域の EC1 ドメインに高頻度に起きており、予後の比較的良好的な SRC を除く PCC の中では EC1 ドメインの変異が disease specific survival の独立した予後因子であった。

PCC において CDH1、RHOA 遺伝子の変異が多いことは既報と一致していたが、小関氏は PCC を亜分類し CDH1 遺伝子変異の詳細を検討することで新たな知見を得た。腫瘍に占める sig の割合によって PCC の outcome が異なる事実を示し、さらに CDH1 遺伝子変異部位が PCC の悪性度の指標である可能性についても示した。本研究は PCC の特性を理解するために貢献したと評価する。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 6 年 2 月 28 日