

別記様式第 6 号 (第 16 条第 3 項, 第 25 条第 3 項関係)

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)		氏名	岸 直人
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当			
論文題目 Intense Expression of EGFR L858R Characterizes the Micropapillary Component and L858R Is Associated with the Risk of Recurrence in pN0M0 Lung Adenocarcinoma with the Micropapillary Component (微小乳頭状構造(micropapillary component)を含む病理病期 N0M0 肺腺癌では、上皮成長因子受容体(EGFR)の L858R 変異発現が micropapillary component を特徴づけるとともに再発リスクとなる)				
論文審査担当者				
主 査	教授	服部 登	印	
審査委員	教授	杉山 一彦		
審査委員	講師	アマティア・ヴィシュワ・ジート		
〔論文審査の結果の要旨〕				
<p>微小乳頭状(Micropapillary, MP)構造は肺腺癌の組織型の一つであり、MP 成分が含有されれば肺腺癌は悪い予後を示す事が報告されている。これまで MP 成分を含む肺癌にみられやすい遺伝子変異の報告はあったが、MP 成分に特異的な変異が存在するのかについての報告はなかった。また、MP 成分は乳頭状(Papillary, PaP)成分と共に存在することが多いが、両者の遺伝子学的な違いの有無についても検討はされていなかった。本研究では、同一検体内の MP 成分と PaP 成分の mRNA 発現を比較し、MP 成分に特異的な遺伝子変異を調べた。</p> <p>20%以上の MP 成分と PaP 成分を含む肺腺癌 10 例において、両成分をホルマリン固定パラフィン包埋切片から Laser Micro Dissection で個別に回収し、体細胞性変異の mRNA 発現を次世代シーケンサー (next-generation sequencing, NGS) を用いて比較した。NGS 解析には RNA 量 > 100ng、DV200 ≥50%が必要であり、適切な検体は 3 例から抽出可能であった。NGS は HiSeq 2500 (Illumina, San Diego, CA, USA)を用い、TopHat v.2.0.14 の hg19 でマッピング、GATK v.3.6 で変異を検出し varscan v.2.4.2 で両成分を比較、snpEff v.4.2 でアノテーションを行いオンラインデータベースである COSMIC で体細胞性変異であることを確認した。3 例の MP 成分と PaP 成分からはそれぞれ 93077-179002 件、83427-186031 件の遺伝子変異が検出され、9-23 件の癌もしくは他の疾患に関連する体細胞性変異が検出された。その中で、EGFR L858R 変異が検討した 3 症例中の 2 症例で MP 成分に有意に多く発現していた。</p> <p>NGS 結果の妥当性は L858R 変異を有する MP 含有肺腺癌 27 例の免疫組織染色 (immunohistochemistry, IHC) で検証した。IHC の結果は 染色強度と染色範囲をそれぞれ 0-2, 0-3 に分類し、それらに乗じたスコアを用いて評価した。27 例のうち 17 例で MP 成分と PaP 成分のスコアが異なり、MP 成分で有意に高いスコアが認められた ($P < 0.001$)。</p> <p>MP 成分を含む肺腺癌での L858R 変異の予後への影響を、当院で手術を施行した pN0M0 症例 288 例で検証した。288 例中 MP 成分陽性が 83 例、EGFR 変異陽性が 129 例で L858R 陽性が 71 例であった。MP 成分陽性例は陰性例と比べ、PaP 成分を優勢組織型とするものが多く、胸膜浸潤や脈管浸潤、L858R および再発率が高かった。5 年無再発生存期間 (recurrence-free survival, RFS) は MP 陰性例で 87.6%、MP 陽性例で 75.6% と従来報告されているように有意に MP 陽性例で低かった (HR = 2.074, 95% CI = 1.116-4.616, $P = 0.0024$)。また、MP 陰性 L858R 陰性、MP 陰性 L858R 陽性、MP 陽性 L858R 陰性、MP 陽性 L858R 陽性の 5 年 RFS はそれぞれ 89.4%、84.2%、84.6%、46.9%であった。MP 陰性例では L858R の有無による有意な RFS の差は認めず (HR = 1.061, 95% CI = 0.380-2.968, $P = 0.909$)、MP 陽性例では L858R の有無により有意差を認めた (HR = 3.004, 95% CI = 1.306-9.132, $P = 0.012$)。MP 陽性例 83 例で単変量解析および多変量解析では L858R 変異が有意に低い RFS に関連していた。</p>				

5年生存率（overall survival, OS）はMP陰性例で93.1%、MP陽性例で85.4%と有意差を認めず、MP陰性 L858R 陰性、MP陰性 L858R 陽性、MP陽性 L858R 陰性、MP陽性 L858R 陽性の5年OSは92.8%、95.1%、87.0%、81.8%と各群間で有意差を認めなかった。

以上の結果から、EGFR L858R 変異はMP成分に高発現し、MP成分を含む肺腺癌はL858R 変異を有する症例で悪性度が高く術後再発が多い事が示された。

本研究は、MP含有肺腺癌においてEGFR L858R が悪性度に関与することを臨床検体を用いて明らかにしており、臨床応用に向けての基礎研究として高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が岸直人に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。