

Intratumoral heterogeneous amplification of ERBB2 and subclonal genetic diversity in gastric cancers revealed by multiple ligationdependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42014

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 16 号 氏名 田尻 亮輔

論文審査担当者 主査 原田 憲一 印

副査 太田 哲生 印

源 利成 印

学位請求論文

題 名 Intratumoral heterogeneous amplification of *ERBB2* and subclonal genetic diversity in gastric cancers revealed by multiple ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization

掲載雑誌名 Human Pathology 2014;45(4)725-34 平成 26 年 4 月掲載

〔背景〕ヒト化抗 *ERBB2* モノクローナル抗体, trastuzumab は *ERBB2* 遺伝子増幅陽性の胃癌に有効であるが、*ERBB2* 増幅はしばしば腫瘍内不均一性を示し、投与の是非や有効性を予測する上で、重要な要因となっている。〔目的〕本研究の目的は、腫瘍内で不均一に増幅する *ERBB2* と、それに排他的あるいは同時増幅をしめす *EGFR*, *FGFR2*, *MET*, *MYC*, *CCND1*, *MDM2*, *TOP2A* などの癌遺伝子有無を検索すること、およびその手段としての multiple ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法の有効性を評価することである。〔方法〕475 例の胃癌組織切片を作製し、免疫組織化学および fluorescence in situ hybridization (FISH)法を用いて *ERBB2* 増幅および増幅陽性細胞の比率を検討した。また、*ERBB2* 増幅陽性例の組織切片より DNA を抽出し MLPA 法をおこなった。遺伝子コピー数の「増加」および「増幅」とされた症例について、さらに FISH 法で増幅を確認した。〔結果〕胃癌 475 例中 51 例 (10.7%) に *ERBB2* 増幅を認めた。*ERBB2* 増幅における腫瘍内不均一性 (陽性細胞比、<50%) は 21 例 (41%) にみられた。*ERBB2* の腫瘍内不均一増幅をしめす症例で、7 例で *ERBB2* と *EGFR*, 1 例で *ERBB2* と *FGFR2*, 1 例で *ERBB2*, *FGFR2* 及び *MET* の同時増幅が、同じ腫瘍内の異なる癌細胞認められた。一方、*MYC* と RTK の同時増幅は 7 例で、うち 4 例は同一癌細胞内増幅であった。*CCND1* は 3 例、*TOP2A* は 8 例で増幅があった。〔考察〕Trastuzumab の有効性が期待できる *ERBB2* 増幅胃癌 (陽性細胞比、>50%) は全例で、MLPA で「増加」あるいは「増幅」と判定され その有用性が証明された。また、MLPA は分子標的となる可能性のある *EGFR*, *MET*, *FGFR2* 増幅胃癌の検出にも有効であった。MLPA は *ERBB2* とその他の癌遺伝子の増幅の半網羅的に検索に有効であり、胃癌に対する分子標的療法を選択する上で有用であると結論された。

本論文は、胃癌のみならずあらゆる悪性腫瘍に対する分子標的治療の適応基準に関して、半網羅的に検索できる MLPA の有用性を示唆している。今後の臨床応用に大きく貢献できる内容であり、学位授与に値する内容と評価された。