

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1202 号	氏 名	御 子 柴 飛 鳥
論文審査担当者	主 査 柴 祐 司 副 査 竹 下 敏 一 ・ 菅 野 祐 幸		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>進行期メラノーマの診療において、治療効果を正確に反映するバイオマーカーが求められている。現在、Lactate Dehydrogenase (LDH) が広く使われているが、腫瘍と非特異的に上昇することがある。画像評価は正確であるが頻回に施行できない。Circulating tumor DNA (ctDNA) は末梢血中の腫瘍由来 DNA であり腫瘍細胞と同様の遺伝子異常を有する。メラノーマでは、<i>BRAF</i> や <i>NRAS</i> の変異 ctDNA が解析されている。メラノーマは病型ごとに遺伝子異常が異なり黄色人種に多い肢端型、粘膜型では特異的な遺伝子変異が少なく、ctDNA に焦点をあてた解析が進んでいない。一方で、これらの病型は Copy number alterations (CNA) の頻度が高い。癌遺伝子である <i>KIT</i>、<i>CDK4</i>、<i>CCND1</i> でもコピー数の増加が報告されている。そこで、腫瘍組織を用いて <i>KIT</i>、<i>CDK4</i>、<i>CCND1</i> の Copy number ratio (CN ratio) を調べた。さらに、末梢血中から DNA を抽出し <i>KIT</i>、<i>CDK4</i>、<i>CCND1</i> の CN ratio を定量し、メラノーマの病勢を反映するバイオマーカーになりうるかを検討した。</p> <p>本研究では、メラノーマ患者 37 人 (肢端型 27 人、粘膜型 10 人) を対象とした。腫瘍組織と血漿について Droplet digital PCR を用いて CN ratio を解析した。「CN ratio=標的遺伝子/ APOB 遺伝子 (reference gene) ×2」と計算して求めた。カットオフ値以上の値を Copy number gain (CN gain) と定義した。腫瘍組織の免疫染色を行った。</p> <p>その結果、御子柴は次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>肢端型の 62.9%、粘膜型の 70%に <i>KIT</i>、<i>CDK4</i>、<i>CCND1</i> の CN gain を認めた。</li><li><i>KIT</i>、<i>CDK4</i> において CN gain は蛋白質発現に関与していた。</li><li>腫瘍組織の CN ratio &gt; 5 かつ臓器転移がある患者において末梢血の CN ratio は上昇しており、モニタリングが可能であった。</li></ol> <p>これらの結果より、肢端型、粘膜型のメラノーマでは <i>KIT</i>、<i>CDK4</i>、<i>CCND1</i> の CN gain を高頻度に認めており、組織の CN ratio &gt; 5 かつ臓器転移がある症例では末梢血の CN ratio は有用なバイオマーカーになりうると思われた。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			