

草場 雄道 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Intertumor and intratumor heterogeneity of *PIK3CA* mutations in extramammary Paget's disease
(乳房外パジェット病における *PIK3CA* 遺伝子変異の腫瘍間および腫瘍内不均一性)

一般的に乳房外パジェット病 (Extramammary Paget's disease) (以下 EMPD) は早期に切除を行えば予後良好な疾患であるが、一方遠隔転移を来した場合には非常に予後不良である。この EMPD に認められる *PIK3CA* 遺伝子変異を持つ腫瘍は PI3K 阻害剤への良好な反応性を示すことが知られる。そこで本研究では、EMPD における *PIK3CA* 遺伝子変異の保有率および腫瘍間・腫瘍内不均一性を調査し、それらと臨床パラメータとの相関を検討することを目的とした。

まず 68 人の EMPD 患者から採取された検体を用いて droplet digital PCR (ddPCR) を行い *PIK3CA* 遺伝子変異 (E542K、E545K、H1047R およびそれらの重複変異) が検出されるかどうか検査した。その結果、30.8% (21 人/68 人) において *PIK3CA* 遺伝子変異を認めた。E542K は 10.2% (7 人/68 人)、E545K は 13.2% (9 人/68 人)、H1047R は 11.7% (8 人/68 人)、重複変異は 4.4% (3 人/68 人) だった。それぞれの変異において、*PIK3CA* 遺伝子変異の有無と臨床所見との相関は認めなかった。

さらに、これらの *PIK3CA* 遺伝子変異陽性であった 16 症例において、同じ腫瘍内から複数個所の検体を採取して、それぞれ同様に ddPCR を行い *PIK3CA* 遺伝子変異の有無を検査した。その結果、すべての箇所と同じ *PIK3CA* 遺伝子変異を検出したのは 12.5% (2 人/16 人)、すべての箇所ではないものの 2 か所以上で同じ *PIK3CA* 遺伝子変異を検出したのは 31.2% (5 人/16 人)、それぞれの部位で別の *PIK3CA* 遺伝子変異を認めたのは 18.7% (3 人/16 人)、他の部位で *PIK3CA* 遺伝子変異を認めなかったのは 37.5% (6 人/16 人) であった。

以上のような結果から、本研究により、EMPD において *PIK3CA* 遺伝子変異の腫瘍間および腫瘍内不均一性を認めることが示された。また、*PIK3CA* 遺伝子変異は EMPD においては progressor mutation である可能性があることが考えられた。

審査では、1) *PIK3CA* 遺伝子変異部位による活性化状態の相違、2) *PIK3CA* 蛋白の変異による構造変化に関する知見、3) ddPCR の cut-off 値と変異頻度の関連、4) ddPCR と他の変異検査法との相違点、5) *PIK3CA* 遺伝子変異を有する腫瘍細胞の割合、4) 腫瘍進化系統樹における *PIK3CA* 遺伝子変異の位置づけ (progressor mutation か否か)、5) *PIK3CA* 遺伝子が関わる経路の上流・下流の遺伝子・シグナル異常の状態、6) *PIK3CA* 阻害薬の作用部位、7) EMPD の治療バイオマイカー探索におけるリキッドバイオプシーの可能性、8) EMPD の時間的な不均一性、9) リンパ節などの転移巣間での変異の不均一性、などについて質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、乳房外パジェット病において *PIK3CA* 遺伝子変異の腫瘍間および腫瘍内不均一性を認めることを明らかにするとともに、*PIK3CA* 遺伝子変異が EMPD において progressor mutation である可能性があることを示したことで、将来の治療法開発にも貢献しうる価値ある業績と考えられ、学位に相応しいと評価された。

審査委員長 脳神経外科学担当教授

武笠 晃又