

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

永澤 慧

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題 目

次世代シーケンサーを用いた葉状腫瘍および線維腺腫の体細胞変異解析

掲載誌

聖マリアンナ医科大学雑誌 2014; 42: 129-140

主査 鈴木 直

副査 月川 賢

副査 戸澤 晃子

[論文の要旨・価値]

乳腺混合腫瘍である乳腺線維腺腫と乳腺葉状腫瘍は、予後ならびに治療法が異なるが、日常臨床上鑑別に苦慮する症例も存在することから、鑑別の精度を上げるためのバイオマーカーの開発が急務となっている。そこで申請者らは、乳腺線維腺腫（10例）ならびに乳腺葉状腫瘍（11例）のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体を用いて、次世代シーケンサーにより変異遺伝子の同定を試みた。シーケンスで得られた配列を CLC Genomics Work Bench 6 を用いて解析を行った結果、249 個の変異遺伝子が Call され、このうち 89 個は両腫瘍に共通で、37 個は乳腺葉状腫瘍に特異的、123 個は乳腺線維腺腫に特異的であった。さらに Sanger 法によって、乳腺葉状腫瘍に特異的な変異である LPP、AMER1、GATA3 および乳腺線維腺腫に特異的な PAX5 が同定された。GATA3 はエストロゲン受容体陽性乳癌においても体細胞変異が高頻度に確認されており、乳腺葉状腫瘍の上皮性成分にもエストロゲン受容体が発現していることから、エストロゲン刺激と関連した病態も示唆された。今回の検討では、いずれも単一症例での変異同定であり、これらの変異が両腫瘍のドライバー遺伝となる様な変異である可能性に関して今後症例を重ねて検討する必要性が考えられた。しかしながら、本研究は日常臨床上鑑別に苦慮する乳腺混合腫瘍を対象として、特に臨床応用に向けて開発された次世代シーケンサー（IonPGM）を用いて体細胞変異解析を他研究者に先がけて行った論文であり、医学的に価値が高いと思われた。

[審査概要]

学位審査は医学部本館 3 階大学院講義室 2 において主査、副査の他指導教授の陪席のもと行われた。まず、申請者による約 30 分間のプレゼンテーションが行われた。プレゼンテーションは、良くデザインされたスライドを用いて、分かりやすく的確な発表が行われた。質疑では、本研究で用いられた FFPE 検体による DNA 抽出量の低下や PCR 反応の阻害など、サンプリングの限界に関する議論に多くの時間が費やされたが、申請者は的確に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

申請者は、研究の背景や要点、将来の展望に併せて、本研究の限界に関しても真摯にかつ明確に発表していた。外国語試験は参考文献の一部を課題として行ったが、読解力はあると評価した。申請者は十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄を含め、学位授与に値する人物であると判断した。