

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 後藤 達哉  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 992 号  
学位授与の日付 令和3年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 肺腺癌手術における網羅的癌関連遺伝子変異検出の有用性

論文審査委員 主査 教授 菊地 利明  
副査 教授 西條 康夫  
副査 准教授 小屋 俊之

### 博士論文の要旨

【背景・目的】早期の非小細胞肺癌に対しては外科的切除が主要な治療方法となるが、完全切除されたとしても再発のリスクは高い。しかし、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の開発が盛んに行われるようになり、進行肺癌や再発時の治療が劇的に変化している。次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子パネル検査の登場により、がんゲノム解析とその結果に基づくがんゲノム診療が急速に広まっている。NGS を利用した precision medicine は病理学的アプローチから遺伝学的アプローチへのパラダイムシフトをもたらし、より効率的・効果的な治療方法を選択することができ費用対効果を高めることができると期待されている。しかしながら、非小細胞肺癌患者において再発・予後や分子標的治療以外の再発時治療効果予測に関連する可能性のある癌関連遺伝子変異は完全には解明されていない。本研究では、NGS を用いて肺腺癌患者における癌関連遺伝子変異を検出し、術後再発・予後および再発時の化学療法効果予測の観点から癌関連遺伝子変異検索の臨床的有用性について検討した。

【対象・方法】2008年1月から2014年12月までに新潟大学医歯学総合病院で原発性肺腺癌に対して手術を施行された患者の中で、以下の4つの適格規準を満たす患者から任意に対象を選択した。①肺葉切除術以上が施行され完全切除であった、②ホルマリン固定パラフィン包埋切片で腫瘍細胞含有率が20%以上であった、③胸部薄切CTで腫瘍最大径に対する充実濃度の割合が0.5以上であった、④150ng以上のDNAが抽出できた。最終的に63例が本研究の対象となった。外科検体からホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成し、ゲノムDNAを抽出して415遺伝子パネル用に濃縮した。シーケンスはイルミナMiSeq及びNextSeqを使用して平均深度500倍で行い、ゲノムデータを処理してゲノム異常を特定した。癌関連遺伝子変異・臨床病理学的因子の再発・予後への影響と、癌関連遺伝子変異の有無で再発時化学療法の効果予測ができるかを統計学的に検討した。

【結果】男性43例、女性20例、手術時年齢中央値66歳であり、手術例全体の病理病期と比較して進行症例が多かった。単変量解析で、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2B (CDKN2B) 野生型が変異型と比較して無再発生存率が有意に高かったが、全生存率では有意差を認めなかった。多変量解析では、病理学的Stage III期 (ハザード比 2.218,  $p=0.020$ ) とCDKN2B変異型 (ハザード比 2.814,  $p=0.002$ ) が独立した再発予測因子であった。全生存に対してはイベント数が少なく多変量解析は行えなかった。再発治療

に関して13例でペメトレキセド治療が行われており、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1B (CDKN1B) 変異型が野生型と比較して無増悪生存期間が有意に長く、それぞれの無増悪生存期間中央値は18.0ヶ月と4.1ヶ月であった ( $p=0.014$ )。奏功割合はCDKN1B変異型では5例中3例(60%)でCDKN1B野生型では8例中2例(25%)であった。PDが4例であったが、全例CDKN1B野生型であった。

【考察・結論】肺腺癌におけるドライバー遺伝子以外の遺伝子変異を検討した報告は少なく、その点からも本研究の意義が深いと考えている。NGSを用いた遺伝子パネル検査が日常診療で行われるようになってきており、今後さらに癌関連遺伝子の臨床的有用性の検討は進むと考えられる。しかし、本研究にはいくつかの不十分な点がある。第一に、症例数が少ない後ろ向き研究であることが挙げられる。第二に、NGSを用いる上で選択バイアスが避けられないことである。第三に、解析した検体が原発巣であり再発巣での遺伝子変異検出ではないことである。

本研究では、肺腺癌患者においてCDKN2B変異型が術後再発予測因子である可能性とCDKN1B野生型がペメトレキセド治療抵抗性予測に有用な可能性が示唆された。NGSはドライバー遺伝子変異・転座だけでなく、CDKN1B変異型やCDKN2B変異型のような臨床的に重要な可能性のある遺伝子変異の同定も可能である。症例をさらに蓄積していくことにより、未だ明確ではない肺腺癌患者における遺伝子変異の臨床的有用性を検討していくことが今後の課題である。

#### 審査結果の要旨

非小細胞肺癌患者においてドライバー遺伝子変異・転座以外の癌関連遺伝子検索の臨床的意義は解明されていない。本研究では、肺腺癌手術患者における網羅的癌関連遺伝子変異検索の臨床的有用性について検討した。

2008年から2014年までに新潟大学医歯学総合病院で肺腺癌に対して手術を施行された患者の中で、適格規準を満たす63例を対象とした。次世代シーケンサー(NGS)を用いて網羅的に癌関連遺伝子変異の検索を行い、再発・予後との関連と癌関連遺伝子変異の有無で再発時化学療法の効果予測ができるかを統計学的に検討した。

多変量解析で病理学的Stage III期とCDKN2B変異型が独立した再発予測因子であった。再発時ペメトレキセド治療に関して、CDKN1B変異型が野生型と比較して無増悪生存期間が有意に長く、それぞれの無増悪生存期間中央値は18.0ヶ月と4.1ヶ月であった ( $p=0.014$ )。PD4例は全例CDKN1B野生型であった。

肺腺癌患者においてCDKN2B変異型が術後再発予測因子である可能性とCDKN1B野生型がペメトレキセド治療抵抗性予測に有用な可能性が示唆された。NGSはドライバー遺伝子変異・転座だけでなく、CDKN1B変異型やCDKN2B変異型のような臨床的に重要な可能性のある遺伝子変異同定が可能である。

本研究は肺腺癌手術患者の自験例において、遺伝子変異と再発・予後との関連を調べたものである。そして、NGSによる解析が臨床的に重要な遺伝子変異を同定しうることを示した点において、博士論文としての価値を認める。