

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 市川 大輔

### 論 文 題 目

Integrated diagnosis based on transcriptome analysis in suspected pediatric sarcomas

(小児肉腫疑い症例におけるトランскルiptome解析に基づいた統合的診断)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏

名古屋大学教授

委員 秋山真志

名古屋大学教授

委員 内田広夫

名古屋大学教授

指導教授 高橋義行

別紙 1-2

## 論文審査の結果の要旨

骨軟部肉腫が疑われた小児 47 例において、RNA シーケンスを行い 23 例で診断的意義をもつ遺伝子変異を検出し、このうち 9 例で病理組織診断の変更がなされた。特に、*SMARCA4-THOP1* 融合遺伝子(新規)、*PTCH1-GLI1* 融合遺伝子を各 1 例で同定し、*SMARCA4-THOP1* 融合遺伝子を持つ症例では *SMARCA4* 遺伝子の両アリルの不活性化、*PTCH1-GLI1* 融合遺伝子を持つ症例ではヘッジホッグシグナルの活性化による発がんが示唆された。さらに、クラスタリング解析では、横紋筋肉腫症例が特定のクラスターを形成し、遺伝子発現解析によって横紋筋肉腫に特異的な *MYOG* 遺伝子と *CHRNG* 遺伝子の高発現が示された。これらの結果から、RNA シーケンスを用いた遺伝子解析は、骨軟部肉腫が疑われる小児例の診断に有用であると考えられた。

1. 今回、病理学的所見が既知の腫瘍と一致しない未分化肉腫とされた 5 例中 4 例で疾患特異的な遺伝子変異を検出した。一方、他の 5 例では、得られた遺伝子変異情報により、疾患カテゴリーの変更など診断精度の向上がえられた。小児の肉腫では病理学的所見として、未分化小型円形細胞腫瘍を示し、診断困難例が多いとされる。この問題を解決するためにも、RNA シーケンスを用いた遺伝子解析は有用であることが示唆された。
2. 今回の研究において、47 例中 4 例では治療開始早期に遺伝子変異を同定し、それに基づいた治療がなされた。今回提示された、*SMARCA4-THOP1* 融合遺伝子検出症例も、病理組織検査では診断が困難であり、RNA シーケンス結果に基づいて治療を行なった。将来は全症例において遺伝子解析検査を行い、結果に基づいたテーラーメイド治療の提供が理想とされるが、現時点では、特に治療選択が困難な症例において積極的に RNA シーケンスを用いた遺伝子解析を行っている。
3. *SMARCA4-THOP1* 融合遺伝子は out-of-frame fusion gene である。また、対立アリルに *SMARCA4* 遺伝子のスプライスサイト変異を検出し *SMARCA4* 遺伝子の両アリルの不活性化が示された。*SMARCA4* 遺伝子の融合相手となる遺伝子は必ずしも *THOP1* 遺伝子である必要性はないと考えられた。
4. 現在実用化されている遺伝子パネル検査は成人の固形がんにおいて、治療標的となる遺伝子変異を同定することが前提となっている。小児の肉腫においてはこれに加えて、診断や層別化治療の決定などが重要であり、これらを判定できる専用のパネルが必要と考えられる。また、新規融合遺伝子の検出は困難であることが多く、RNA シーケンスを含めた遺伝子解析を必要に応じて行うべきである。

本研究は、小児肉腫疑い症例における RNA シーケンスの有用性を示す、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	市川大輔
試験担当者	主査 木村 宏 副査 内田広夫	副査 秋山真志 指導教授 高橋義行	

### (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. RNAシーケンス前の病理組織診断とRNAシーケンス結果をふまえた診断の相違例について
2. RNAシーケンス結果で治療変更を要した症例について。さらに、今後前向きに治療方針決定のためのRNAシーケンスを行う予定について
3. *SMARCA4-THOP1*融合遺伝子における*SMARCA4*遺伝子の融合相手遺伝子が*THOP1*である必要性について
4. 小児肉腫疑い症例における遺伝子パネル検査について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。