

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 檜垣 栄治

論 文 題 目

Gene copy number gain of *EGFR* is a poor prognostic biomarker in gastric cancer: evaluation of 855 patients with bright-field dual in situ hybridization (DISH) method

(胃癌における EGFR 遺伝子コピー数増加 (GCN gain) は予後不良マーカーである～DISH 法を用いた 855 例の検討～)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 秀実 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

中村 卓也 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、胃癌原発切除患者 855 例の切除検体を用いて EGFR の遺伝子コピー数増加 (GCN gain) と、蛋白発現および予後との相関について検討した。EGFR GCN は DISH 法を用い、蛋白発現は IHC 法にて評価した。EGFR GCN gain (GCN/細胞  $\geq 2.5$ ) は 22.7%(194 例)に認められた。そのうち 14.9%(29 例)に遺伝子増幅を認められた。EGFR GCN gain は早期癌よりも進行癌において多く認め、かつ独立した予後不良因子であった。EGFR 遺伝子増幅例の Hazard ratio(HR)は 2.46 で、増幅のない EGFR GCN gain の HR(1.53)よりも高かった。蛋白発現毎の解析では遺伝子増幅例と IHC3+症例がほぼ一致した一方で、IHC 0/1+群および IHC2+群の中では EGFR GCN gain は予後不良因子であった。以上から EGFR GCN は蛋白発現より正確な予後予測因子であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. EGFR 遺伝子増幅は DNA の複製異常によって引き起こされる。増幅例では染色体内で tandem repeat、染色体外で double minute を形成した EGFR 遺伝子が大量に複製され、EGFR シグナルの活性化させる誘因となる。一方で EGFR の GCN の増加 ( $\geq 2.5$ /細胞) は部分的な染色体複製やポリソミーなどさまざまな原因により引き起こされる。EGFR GCN gain は EGFR 遺伝子の増幅とはまた異なる形で EGFR 関連のシグナルを刺激し活性化させると考えられ、その生物学的重要性は EGFR 増幅とは違うかもしれない。
2. EGFR GCN gain を示す患者は、他にも脈管浸潤、腫瘍深度、リンパ節転移などの病理学的予後不良因子を多く有しており、TNM stage が進行していた。このことは EGFR GCN gain が EGFR RTK シグナルを活性化させ腫瘍進展に影響を及ぼしたと考えることもできる。それゆえに EGFR GCN gain は抗 EGFR 治療における治療効果予測バイオマーカーとして有用であるかもしれない。
3. 本研究では予想通り EGFR 遺伝子増幅と IHC 3+はほぼ一致していた。加えて IHC 2+症例の半分以上で EGFR GCN gain を有しており、EGFR IHC 0/1+群、2+群両方において GCN gain は予後不良因子であった。この結果からは EGFR IHC スコアより EGFR GCN gain はより優れた予後予測バイオマーカーとなりえると考えられた。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	檜垣 栄治
試験担当者	主査	後藤 秀実	小寺 泰弘	中川 孝光
	指導教授	柳野 正人		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EGFR遺伝子の増幅と遺伝子コピー数増加の生物学的違いについて</li> <li>2. EGFR遺伝子コピー数増加が、胃癌における抗EGFR薬の効果を予測するバイオマーカーとなりえるかについて</li> <li>3. EGFRの蛋白発現とEGFRの遺伝子コピー数増加の関係について</li> </ol> <p>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、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				