

Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted Patient-derived Xenograft Tumors

佐藤, 晋彰

<https://hdl.handle.net/2324/2236095>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	佐藤 晋彰
論文名	Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted Patient-derived Xenograft Tumors
論文調査委員	主査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 森 正樹

論文審査の結果の要旨

がんは異なる遺伝学的背景を持つ細胞集団（サブクローン）の集合体であり、この腫瘍内不均一性（intratumoral heterogeneity: ITH）が治療困難性の一因と考えられている。しかし、ITHの時空間的な動態を追跡・検証する実験系はない。そこで申請者は、担癌患者の腫瘍組織を免疫不全マウスの皮下に移植した患者腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: PDX）マウスと、腫瘍組織の複数部位の遺伝子配列を次世代シーケンサーによって決定する多領域シーケンシング（multiregional sequencing approach: MRA）を組み合わせることによって、ITHの時空間的な動態を追跡・検証する実験系 PDX-MRA を考案した。一名の大腸癌患者に由来する原発巣の4ヵ所および正常大腸粘膜の1ヵ所に加えて、2世代の連続移植 PDX マウスに由来する合計 22 検体の腫瘍に対して、エキソームシーケンシングを行なった。得られた変異データに基づく解析によって、腫瘍のサブクローン構造の推定を行った。その結果、連続移植の間に腫瘍のサブクローン構造が大きく変化したこと、特に PDX マウスの環境が選択圧となって原発巣中に存在していた少数派のサブクローンが増大したことが示された。更に、PDX マウスの腫瘍では、大腸癌の悪性度と相関するとされる 18 番染色体長腕の欠失や 20 番染色体の増幅といった染色体コピー数変化も顕在化しており、これらも環境変化によってサブクローンが選択された結果であると考えられた。

以上の結果は、ITHの時空間的な動態の理解における PDX-MRA の有効性を示唆するものであり、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、その殆どについても概ね満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。