

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

水 上 達 治 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Molecular mechanisms underlying oncogenic *RET* fusion in lung adenocarcinoma  
(肺腺がんにおける*RET*がん遺伝子融合の分子機構)  
Journal of Thoracic oncology (in press)  
Tatsuji Mizukami, Kouya Shiraishi, Yoko Shimada, Hideaki Ogiwara, Koji Tsuta,  
Hitoshi Ichikawa, Hiromi Sakamoto, Mamoru Kato, Tatsuhiko Shibata,  
Takashi Nakano, Takashi Kohno

論文の要旨及び判定理由

*RET*融合遺伝子は以前に放射線誘発甲状腺乳頭がんでは認められていたもので、近年肺腺がんでもドライバー遺伝子として確認され、分子標的治療の新たな標的となる重要な遺伝子変異と考えられている。また*RET*融合遺伝子形成の分子機構を解明することは、融合遺伝子形成による発がんのメカニズムを解明する上で重要と考えられる。

そこで今回、*RET*融合遺伝子陽性症例について、切断点の同定と融合部分の構造の解析から*RET*融合遺伝子形成の分子機構について検討した。

実験方法：*RET*融合遺伝子陽性症例16例について、ゲノムPCR法とゲノムキャプチャーシーケンシング法により切断点を同定し、先行論文2症例、および甲状腺乳頭がんでの*RET*融合遺伝子陽性症例の報告とあわせて切断点をDNA鎖上に提示し、また配列情報から融合形式について解析した。

結果：切断点について、いずれのがん種でも切断は非特異的部位で発生したが、*RET*遺伝子のエクソン11からイントロン11の限られた範囲に集中することが明らかとなった。

また配列情報から融合様式について検討したところ、甲状腺乳頭がんではほぼ全例が相互転座で、DNA鎖の接続も非相同末端結合により説明できるのに対し、肺腺がんでは約半数が非相互転座であり、相互転座例でも10例中4例で非相同末端結合では説明のできないDNA鎖の重複が認められた。これらについては重複部分の配列と、パートナー遺伝子の切断点前後の配列に相同性を認め、break induced replication (BIR) の修復機構が関与している可能性が示唆された。

この研究は肺腺がんにおける*RET*がん融合遺伝子の形成機構に関する新たな知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査平成26年2月13日）

審査委員

- 主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
小児科学分野担任 荒川浩一 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
病態制御内科学分野担任 山田正信 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
病態腫瘍薬理学分野担任 西山正彦 印

参考論文

1. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations  
(BRAF変異を有する非小細胞肺がんの臨床病理学的特徴)  
Annals of Oncology 25: 138-142, 2014  
Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Kohno T, Kushima R
2. A Synthetic Lethality-Based Strategy to Treat Cancers Harboring a Genetic Deficiency in the Chromatin Remodeling Factor BRG1  
(クロマチンリモデリング因子BRG1の遺伝子変異をもつがんの合成致死による治療戦略)  
Cancer Research 73(17): 5508-18, 2013  
Oile T, Ogiwara H, Tominaga Y, Ito K, Ando O, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Isomura H, Komachi M, Furuta K, Watanabe S, Nakano T, Yokota J, Kohno T
3. 高速シーケンサーと融合遺伝子  
細胞 45(6): 272-275, 2013  
河野隆志、水上達治

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

放射線によるDNA鎖切断の修復機構についておよびRET融合遺伝子のパートナーによる治療反応性の違いについて

試問し満足すべき解答を得た。

（試験平成26年2月13日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
腫瘍放射線学分野担任

中野隆史 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
小児科学分野担任

荒川浩一 印

試験科目

主専攻分野 腫瘍放射線学 A

副専攻分野 小児科学 A