

# Prognostic value of BRAF V600E mutation and microsatellite instability in Japanese patients with sporadic colorectal cancer

中司, 悠

<https://doi.org/10.15017/1806929>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 中司 悠

論 文 名： Prognostic value of BRAF V600E mutation and microsatellite instability  
in Japanese patients with sporadic colorectal cancer

(日本人の散発性大腸癌における BRAF 変異の解析と MSI status との関係)

区 分： 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

将来の大腸癌治療において、Intrinsic subtype の分類は治療法の選択に極めて重要となる。この Intrinsic subtype について最近いくつか報告されているが、その中でも microsatellite instability (MSI) と B-type Raf kinase (BRAF) status は重要な因子である。大腸癌における MSI status と BRAF 変異のそれぞれの頻度はこれまでさまざまな臨床試験で報告されているが、両者が実際どれぐらいの頻度で観察され、どのように大腸癌の予後に対して影響しているのかは明確ではない。そこで我々は大腸癌根治切除例における BRAF(V600E)変異特異抗体を使用した BRAF 解析と MSI との関係を472例の切除検体で検討し、BRAF status と MSI status の臨床病理学的因子と予後予測因子としての意義を検討した。当科にて根治切除された大腸癌472例のパラフィン包埋組織切片を使用し実験を行った。BRAF(V600E)変異特異抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、腫瘍細胞の細胞質の染色を認めた症例を BRAF(V600E)変異タンパク陽性と判定した。組織から DNA を抽出した254例については BRAF 変異状態をダイレクトシーケンシング(DS)にて確認した。抗 BRAF(V600E)特異抗体を用いた免疫組織化学染色にて BRAF 変異タンパクの発現がみられた症例は41/472例(8.7%)であった。DS の結果を指標とすると、免疫組織化学染色による抗 BRAF(V600E)特異抗体を用いた BRAF 変異の検出は感度100%、特異度98.7%であった。臨床病理学的因子との関係では、BRAF 変異タンパク陽性群において低分化腺癌、右側結腸、MSI-H を多く認め有意差を認めた( $P < 0.05$ )。予後解析では、無再発生存・全生存ともに BRAF(V600E)変異タンパク陽性群で予後不良であった。また MSS かつ BRAF(V600E)変異タンパク陽性群は、MSS かつ BRAF 野生型群より予後不良であった。免疫組織化学染色による抗 BRAF(V600E)変異特異抗体を用いた BRAF 変異タンパクの検出は、感度、特異度とも高く、BRAF 遺伝子変異の同定に用いることが可能と考えられた。BRAF 変異の予後予測因子としての有用性は MSI status によりさらに層別化できる可能性が示唆された。