九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Synchronous Colorectal Carcinoma With Mismatch Repair Deficiency

中野, 佳余子

https://hdl.handle.net/2324/1931774

出版情報：九州大学, 2017, 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）

（別紙様式２）

氏　　名	中野　佳余子
論　文　名	Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Synchronous Colorectal Carcinoma With Mismatch Repair Deficiency
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　北園　孝成 副　査　　九州大学　　教授　　前原　喜彦 副　査　　九州大学　　教授　　中別府　雄作

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

同時多発大腸癌はマイクロサテライト不安定性の頻度が高いとされ（欧米では～35%）、しばしばリンチ症候群と関係する。その臨床病理学的・分子学的特徴は、殊に本邦においては、未だ明らかではない。申請者らは同時多発大腸癌 118 症例（236 腫瘍）、対照群として単発大腸癌 117 症例（117 腫瘍）を用い、TP53, ミスマッチ修復（mismatch repair, 以降は MMR）蛋白（MLH1, MSH2, PMS2, MSH6）の免疫組織化学染色と KRAS, BRAF 遺伝子の変異解析を行った。同時多発癌・単発癌で臨床病理学的・組織学的及び分子学的な差は認めなかった。同時多発癌 118 症例のうち、15 症例（12.7%）では少なくとも一方の腫瘍で MMR 蛋白いずれかが欠損していたが、残る 103 症例（87.3%）では 4 つの MMR 蛋白発現は保持されていた。MMR 蛋白欠損を認める症例は予後良好だった。15 症例は更に 2 グループ、すなわち 2 腫瘍間で MMR 蛋白欠損が一致する Concordant group（n=9, 7.6%）と MMR 蛋白欠損が一致しない Discordant group（n=6, 5.1%）に分類された。Concordant group では両腫瘍で MLH1/PMS2 欠損（n=3）、MSH2/MSH6 欠損（n=4）、MSH6 単独欠損（n=2）を認めた。一方 Discordant group では MLH1/PMS2 欠損（n=2）、PMS2 単独欠損（n=2）、MSH6 単独欠損（n=2）を 1 腫瘍にのみ認めた。MMR 蛋白発現と BRAF 変異から、Concordant group と Discordant group には Lynch 症候群、Lynch-like 症候群そして MLH1 プロモーター領域の過剰メチル化による散発性の大腸癌が含まれると考えられた。加えて、KRAS 変異はいずれの group でも片方の腫瘍にのみ認められた。以上より、欧米人での過去の報告例に比べ、本邦では同時多発大腸癌において MMR 蛋白欠損の頻度は低い可能性が示唆された。また同一患者内においても、MMR 蛋白欠損及び KRAS, BRAF 変異は腫瘍間で一致しない場合も多いことが示唆された。

以上の成績は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はまず論文の研究目的、方法、成績などについて説明を求め、各調査委員より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質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。