

The effects of ARID1A mutations on colorectal cancer and associations with PD-L1 expression by stromal cells

家守, 智大

<https://hdl.handle.net/2324/6758948>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2021 The Authors. Cancer Reports published by Wiley Periodicals LLC. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License.

(別紙様式2)

氏名	家守 智大
論文名	The effects of ARID1A mutations on colorectal cancer and associations with PD-L1 expression by stromal cells
論文調査委員	主査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 中川 尚志 副査 九州大学 教授 馬場 英司

論文審査の結果の要旨

ARID1A蛋白はSWI/SNF複合体の主構成蛋白であり、クロマチンリモデリングを介し遺伝子制御に関わる。卵巣癌において欠失変異が遺伝子変異数を増加させPD-L1発現を増加させたと報告されている。また大腸癌でもTCGAのデータベースで472例中74例(16%)と比較的高頻度にARID1A変異を認め、MSI statusやBRAF mutationとの関連が示されている。しかしARID1A変異が大腸癌の発生や進展に与える影響やPD-L1発現との関連については不明である。

申請者らはTCGAデータベース(276例)および九州大学・新潟大学にて解析された201例の大腸癌のNGS解析データベースを用いてARID1A変異の他の遺伝子に及ぼす影響について解析した。1994年から2015年の期間で九州大学病院 消化器・総合外科にて切除された散発性大腸癌499例でMSI-Hと診断された48例とpropensity scoreマッチングを行ったMSS大腸癌48例の計96例のうち解析可能であった66例を対象とし、PD-L1およびARID1Aの免疫染色を施行した。

その結果、本研究データおよびTCGAデータともARID1A遺伝子変異例で非同義変異の頻度が有意に多く、本研究データにおいてARID1A変異例で有意に他の癌関連遺伝子変異の頻度が高かった。そのほか右側結腸におけるARID1A遺伝子変異例はMSI-Hの頻度が有意に高く、ATM遺伝子変異(25%)およびBRAF遺伝子変異(24%)が比較的高頻度に認められた。免疫染色ではARID1A発現消失はMSSの2例(6%)およびMSI-Hの11例(33%)に認めた。腫瘍間質細胞のPD-L1発現頻度はMSI-HとMSS両群においてARID1A発現消失と有意($p=0.02$)に相関していた。

結論として大腸癌においてARID1A変異はMSI-Hに多く、他の癌関連遺伝子変異の頻度も高い傾向にあった。大腸癌の腫瘍間質細胞におけるPD-L1発現ともARID1Aは関連しており、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとなる可能性があることが示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、実験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、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。