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

Gene amplification of chromatin remodeling factor SMARCC2 and low protein expression of ACTL6A are unfavorable factors in ovarian high-grade serous carcinoma

曲淵, 直未

https://hdl.handle.net/2324/7329382

出版情報：Kyushu University, 2024, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	曲淵　直未
論　文　名	Gene amplification of chromatin remodeling factor *SMARCC2* and low protein expression of ACTL6A are unfavorable factors in ovarian high-grade serous carcinoma （クロマチンリモデリング因子*SMARCC2*遺伝子増幅とACTL6Aタンパク低発現は卵巣高異型度漿液性癌の予後不良因子である）
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　　相島　慎一 副　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

卵巣高異型度漿液性癌（OHGSC）は、最も頻度の高い卵巣悪性腫瘍である。近年のゲノムシークエンス研究により、明細胞癌、類内膜癌、子宮内膜漿液性癌など婦人科悪性腫瘍におけるクロマチンリモデリング因子（CRF）の変異が同定されている。しかし、CRFとOHGSCの関連は十分に解明されていない。本研究は、臨床病理学的および分子生物学的特徴からOHGSCにおけるCRF機能不全の役割を明らかにすることを目的とした。CRFの変化は、TCGAから得た585症例の公開次世代シークエンシング（NGS）データの解析および203症例のOHGSC切除検体を用いた免疫組織化学（免疫）染色、コピー数解析によって検定を行った。公開NGSデータにおいて、最も頻度の高い遺伝子変化は*ACTL6A*の遺伝子増幅であった（19.52%）。*SMARCC2*の遺伝子増幅（3.08%）は全生存期間（OS）の悪化と有意な相関を示した（p = 0.005）。*CHD4*の遺伝子増幅（5.65%）は、統計学的に有意ではないが、予後不良の傾向を示した（p = 0.169）。免疫染色では、ARID1A（2.5%）、SMARCA2（2.5%）、SMARCA4（3.9%）のタンパク発現欠失を認めた。ACTL6A、　SMARCC2、CHD4のタンパク発現はH-scoreを用いて評価した。ACTL6Aタンパク低発現はOSの悪化と関連していた（p = 0.027）。コピー数解析では*ACTL6A*（66.2%）と*SMARCC2*（33.5%）でコピー数増加を認め、*CHD4*（70.7%）でコピー数減少を認めた。しかし、これらのCRFのコピー数変化（CNA）とタンパク発現との間には統計学的に有意な相関は認めなかった。OHGSCにおいてCNAと免疫染色によるタンパク発現欠失を認め、CRFの遺伝子変化の可能性が示された。さらに、ACTL6Aタンパク発現レベルと予後との間に有意な相関を認めた。これらの所見から、CRFはOHGSCの予後予測因子になりうると考えられる。

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。