

氏名	竹原 裕子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 7 8 0 号
学位授与の日付	平成30年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Accuracy of four mononucleotide-repeat markers for the identification of DNA mismatch-repair deficiency in solid tumors (固形腫瘍におけるDNAミスマッチ修復欠損の同定のための4つのモノヌクレオチドリピートマーカの正確性)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 前田嘉信 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

DNA ミスマッチ修復タンパク欠損(dMMR)に起因するマイクロサテライト不安定性(MSI)を示す腫瘍のスクリーニング検査として、multiplex PCR を用いた 5 つの quasi-monomorphic mononucleotide-repeat マーカーパネル(Pentaplex)が通常用いられているが、Pentaplex assay は MSH6 欠損(dMSH6)の同定が不十分である。dMMR, 特に dMSH6 固形癌の同定を可能とする、4 つの quasi-monomorphic mononucleotide-repeat マーカーパネル(Tetraplex)の改良と効率化を目的とした試験をデザインした。

dMMR 癌検出の感度を改善するために、4 つの Tetraplex マーカーとして 3-4bp の quasi-monomorphic variant range(QMVR)を設定し、317 例の結腸直腸癌で解析をおこなった。

dMMR 結腸直腸癌の検出感度は 97.1%、MMR タンパク欠損のない(pMMR)結腸直腸癌の特異度は 95.3%であった。子宮体癌 138 症例では、41 例が免疫組織化学染色で dMMR 癌であった。

Tetraplex assay での解析によると、dMMR 癌の検出感度は 92.7%、pMMR 癌の特異度は 97.9%であった。

dMSH6 に関して評価をすると、結腸直腸癌における dMSH6 癌の検出感度は 86.7% (15 例中 13 例)であり、子宮体癌における感度は 75.0% (8 例中 6 例)であった。

Tetraplex system は固形がんにおける dMMR の同定をより確実かつ高感度に行うことができると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は腫瘍発生に重要であるマイクロサテライト不安定性 (MSI) の検出方法の改良を目指したものである。DNA ミスマッチ修復タンパク欠損 (dMMR) の感度を改善するために、4 つの Tetraplex マーカーとして 3-4bp の QMVR を設定し、317 例の大腸癌で解析を行った。dMMR 大腸癌の検出感度は 97.1%、MMR タンパク欠損のない大腸癌の特異度は 95.3%であった。子宮体癌 138 例では 41 例が免染で dMMR 癌であった。Tetraplex assay での解析によると dMMR 癌の検出感度は 92.7%、pMMR 癌の特異度は 97.9%であった。dMSH6 に関して評価をすると大腸癌での検出感度は 86.7%であり、子宮体癌での感度は 75.0%であった。以上の結果、Tetraplex system は固形がんにおける dMMR をより確実、高感度に行うことができた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、MSI の検出方法に関する重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。