

氏名	春間 朋子
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 5801 号
学位授与の日付	平成30年9月27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	Clinical Impact of Endometrial Cancer Stratified by Genetic Mutational Profiles, POLE Mutation, and Microsatellite Instability (POLE 変異とマイクロサテライト不安定性に基づいて分類された子宮体癌の臨床的意義)
論文審査委員	教授 平沢 晃 教授 豊岡伸一 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

子宮体癌において *POLE* 変異は比較的良好な予後を示すが、マイクロサテライト不安定性 (MSI) の予後はいまだ一定の見解がない。我々は、子宮体癌において分子遺伝学特徴が予後を規定するのかどうか検討を行った。岡山大学病院で子宮体癌のために手術を施行された 138 例を対象に、*POLE* 変異、MSI、*MLH1* プロモーター領域のメチル化、ミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の発現を調べ、臨床病理学的特徴との関連を検討した。*MLH1* プロモーター領域の高メチル化は *MLH1* 発現異常子宮体癌の 69.6% と MMR 発現正常子宮体癌の 3.5% に認めた。他の MMR 発現異常子宮体癌では確認されなかった。MSI は 29.0%、*POLE* 変異は 8.7% に認めた。MMR 発現異常子宮体癌における MSI 解析の感度は 92.7% であり、MMR 発現正常子宮体癌における特異度は 97.9% であった。単変量および多変量解析にて、*POLE* 変異と MSI は有意に無増悪生存期間に関連していた ($P=0.0129$ および 0.0064)。本研究により、*POLE* 変異と MSI は子宮体癌患者の良好な予後のバイオマーカーとなることが示唆された。

論文審査結果の要旨

子宮体癌において *POLE* 変異は予後良好であることが報告されているが、マイクロサテライト不安定性 (MSI) と予後との関連については一定の見解が得られていない。

本研究では、子宮体癌において分子遺伝学的特徴と予後との関連を検討した。子宮体癌手術施行例 (138 例) を対象に、*POLE* 変異、MSI、*MLH1* プロモーター領域のメチル化、ミスマッチ修復 (MMR) タンパクの発現と、臨床病理学的因子との関連を比較した。

MLH1 プロモーター領域の高メチル化は、*MLH1* 発現異常子宮体癌の 69.6%、*MLH1* 発現正常子宮体癌の 3.5% で認めた。他の MMR 発現異常子宮体癌では確認されなかった。MSI は 29.0%、*POLE* 変異は 8.7% に認めた。MMR 発現異常子宮体癌における MSI 解析の感度は 92.7% であり、MMR 発現正常子宮体癌における特異度は 97.9% であった。単変量および多変量解析にて *POLE* 変異と MSI は有意に無増悪生存期間に関連していた ($p=0.0129$ および 0.0064)。本研究は、*POLE* 変異と MSI は子宮体癌において予後良好のバイオマーカーとなるという、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認められる。

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。