

氏名	依田 尚之
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 6436 号
学位授与の日付	2021年9月24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	DNA mismatch repair deficiency and p53 abnormality are age-related events in mixed endometrial carcinoma with a clear cell component (明細胞癌成分を含む子宮体癌混合癌において DNA ミスマッチ修復タンパク欠損と p53 変異は年齢と相関する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 平沢 晃 教授 土井原博義

学位論文内容の要旨

子宮体癌混合癌 (MEC : Mixed endometrial carcinoma) は2つ以上の組織型で構成される。2006年から2019年に当院で診断した MEC のうち明細胞癌成分を含む15例を対象に臨床病理学的特徴につき検討した。年齢は32歳から83歳 (中央値61歳) であった。異なる組織型の内訳は類内膜癌/明細胞癌11例、類内膜癌/明細胞癌/漿液性癌2例、明細胞癌/漿液性癌2例であった。免疫組織学的検査にて9例はDNAミスマッチ修復タンパク欠損を認め、9例にARID1A陰性、3例にp53陽性を認めた。DNAミスマッチ修復タンパク欠損とARID1A陰性は強く相関していた。1例のみp53陽性とDNAミスマッチ修復タンパク欠損を共に認めた。DNAミスマッチ修復タンパク欠損症例は全体の60%を占め、DNAミスマッチ修復タンパク陽性症例に比して有意に若くARID1A陰性に関連していた。一方でDNAミスマッチ修復タンパク陽性症例は高齢でp53陽性であった。明細胞癌成分を含むMECは異なる2つの分子生物学的な経路から生じ、年齢に相関する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

子宮体がん混合がんについては未だ明確な病理診断法が確立できていない。そこで、本研究では、子宮体がん混合がんについて、これまでの独自の研究から判断基準に重要となる分子、DNAミスマッチ修復タンパク質、ARID1A、p53などに焦点をあて、これらの分子の陽性率を検討することで、当がんに有用となる診断手法の確立を目指した。

本研究から本研究者は、免疫抗体染色を駆使して、DNAミスマッチ修復タンパク質の陽性率とp53変異率が年齢と相関して起こっている現象を本がんに見出した。加齢に相関して上昇するがん発症頻度ならびに悪性化にこれら分子の陽性率が影響するものと考えられ、本分子群の染色の臨床診断への有効性が期待された。

委員からは、染色のみならず、DNAレベルでの欠損や変異の診断を検討することも計画に入れた方が良いというコメントや、マーカー別の Kaplan-Meier 曲線を作成して評価することも大事というコメントがあった。また、がんの悪性度との関連性と染色パターンに関して何らかの結論に至ったかなどなど質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。