

氏名	河合 毅
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 6445 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	Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic <i>POLE</i> proofreading mutations (<i>POLE</i> ポリメラーゼ校正遺伝子体細胞変異を認める結腸直腸癌の臨床病理学およびエピゲネティックの特徴)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 平沢 晃 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

POLE 遺伝子変異は超高頻度遺伝子変異型の結腸直腸癌を発生させるがエピゲネティックな分子学的特徴は不明である。本研究では、遺伝子変異やエピゲネティック変異の解析を行い、*POLE* 遺伝子変異結腸直腸癌におけるその特徴の検討を行った。結腸直腸癌 1031 例を対象に、*POLE* 遺伝子校正領域の変異と *MSI*、*BRAF*・*KRAS* 変異、*MLH1 MGMT SFRP2* のプロモーター領域のメチル化解析を行い、臨床病理学的特徴との関連を検証した。*POLE* 遺伝子校正領域体細胞変異は 4 例 (0.4%) のみに認め、*BRAF KRAS MSI* とは相互排他的であった。結腸直腸癌を 4 つのサブグループ、*POLE* 変異群 (*POLE*, 0.4%)、*MSI* かつ *MLH1* 広範囲メチル化群 (*MSI-M*, 2.9%)、*MSI* かつ *MLH1* 広範囲メチル化を認めない群 (*MSI-U*, 3.6%)、そして *MSI* を認めない群 (*non-MSI*, 93.2%) に分類し検討を行った。*POLE* 群は若年 (中央値 52 歳 $p < 0.0001$) で右側に好発 (*POLE* 100%、*MSI-M* 93.1%、*MSI-U* 36.1%、*non-MSI* 29.9% $p < 0.001$) し早期診断 (Stage I - II *POLE* 100%、*MSI-M* 2.4%、*MSI-U* 7.8%、*non-MSI* 46.6% $p < 0.001$) されることが判明した。*POLE* 群は *MLH1 MGMT SFRP2* のメチル化を用いたメチル化スコアの平均値は他群と相違ないがその特徴は明らかに異なった。*MLH1* 部分メチル化は診断時年齢との間に正の相関を認め、*POLE* 群の CD8 陽性細胞数は *MLH1* 部分メチル化を認める症例に多くなる傾向を認めた。*POLE* 校正遺伝子体細胞変異の結腸直腸癌は稀だが、若年者で右側に好発し診断時に早期の場合が多く、CD8 細胞浸潤はエピゲネティック変化と関連がある可能性は示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は結腸直腸癌の発生機序について検討したものである。*POLE* 遺伝子のエピジェネティクス変異解析を行った。大腸癌 1031 例を検討したところ、4 例に *POLE* 遺伝子校正領域体細胞変異があり、*BRAF KRAS MSI* と排他的であった。*POLE* 変異群は若年 (中央値 52 歳) で右側に好発し早期診断されやすいという傾向が明らかとなった。*POLE* 群のメチル化平均値は *MLH1*、*MGMT*、*SFRP2* のそれと相違ないが、*MLH1* 部分メチル化は診断時年齢との正の相関があり、*POLE* 群の CD8 陽性細胞数は *MLH1* 部分メチル化を認める症例で多くなる傾向があった。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、大腸癌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。