

氏名	志鎌 あゆみ		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 7859 号		
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas		
	(子宮内膜がんにおける DNA ミスマッチ修復機能の臨床病理学的意義)		
主査	筑波大学教授	医学博士	野口 雅之
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	坂東 裕子
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	小島 崇宏
副査	筑波大学助教	博士 (医学)	渡邊 幸秀

論文の内容の要旨

(目的) ミスマッチリペアー (MMR) 機能異常を示す子宮内膜癌は、MMR 遺伝子の生殖細胞変異 (Lynch 症候群) のほか、後成的変化である MLH1 プロモーター領域の高メチル化によっても生じる。本研究の目的は、Lynch 症候群関連腫瘍としての子宮内膜癌という視点を含め、子宮内膜癌における MMR 機能の臨床病理学的意義を明らかにすることである。

(対象と方法) 1999 年～2009 年に筑波大学附属病院において子宮内膜癌と診断され、初回治療を施行した 407 症例のうち、研究使用の同意を得て試料を保管したもの 221 症例を対象とし、4 つの MMR 蛋白および PTEN、p53 の免疫組織化学的解析 (IHC)、MLH1 プロモーター領域についてメチル化特異的 PCR (MS-PCR)、5 つのベセスタマーカを使用したマイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析を行った。IHC による MMR 蛋白発現結果が、1 つでも陰性と判定された症例を deficient MMR、4 つ全てが陽性と判定された症例を intact MMR と分類した。MSI 解析では 2 マーカー以上でアレル変動を認めた症例を MSI-H とした。IHC および MS-PCR の結果に基づき、孤発性 (Sporadic) とリンチ症候群疑い (Probable Lynch syndrome; PLS) に分類し、臨床病理学的因子および予後の解析を行った。

(結果) deficient MMR は 62 例 (28%) で、deficient MMR と MSI-H は有意な相関を示した。また、69 例 (31%) に MLH1 の高メチル化を認め、IHC による MLH1 蛋白発現陰性と MLH1 の高メチル化は有意な相関を示した。deficient MMR は、有意に PTEN 陰性と相関、p53 陽性と逆相関し、臨床像としては 60 歳未満、Lynch 症候群関連重複癌と相関、未経産、肥満 (BMI > 30) および高血圧と逆相関を

示した。MMR 解析結果に基づき、28 例(13%)が PLS、193 例(87%)が Sporadic に分類された。Sporadic 群では、60 歳以上、肥満、1/2 を超える子宮筋層浸潤、III-IV 期と有意に相関し、PLS 群では、I 期、Lynch 症候群関連重複癌と有意に相関していた。また、PLS と MSI-H は有意な相関を示した。予後解析を行うと、PLS 群では、Sporadic 群に比べて有意に全生存期間(OS)が良好であった。PLS 群で OS が良好である傾向は、早期症例より進行症例でより強く認められた。術後補助療法を施行した症例において、PLS 群では、Sporadic 群に比べ無病生存期間(DFS)が良好な傾向と認めたが、術後補助療法を施行しなかった症例においては、その傾向は認められなかった。単変量解析にて、PLS 群、60 歳未満、類内膜腺癌、G1、子宮筋層浸潤 1/2 以下、脈管侵襲がないこと、I/II 期、術後補助療法が施行されていないことが、OS の有意な予後良好因子であった。

(考察) IHC による MMR 蛋白発現の結果と MSI および MLH1 プロモーター領域の高メチル化との相関が示されたことにより、IHC により MMR 機能異常を推測することは妥当である。deficient MMR では、PTEN 陰性と相関し、p53 陽性と逆相関するが、未経産、肥満、高血圧が有意に少なかったことは、PTEN 遺伝子変異と野生型 p53 が多いタイプ 1 子宮内膜癌の典型的な特徴とは異なった。これは MMR 機能異常の標的が、PTEN だけではなく多様な癌関連遺伝子であることによるかもしれない。予後の解析では、PLS 群では、Sporadic 群に比べ有意に OS が良好であったが、進展が緩徐であるという腫瘍の特徴が影響しているのかもしれない。補助療法が施行された症例では、PLS 群において良好な DFS を認めたのに対し、補助療法が施行されなかった症例では、この傾向を認めず、PLS 群では補助療法に対する感受性が高いことが予後に影響していることが考えられる。PLS 群では有意に MSI 陽性腫瘍が多く、PLS 群では、Sporadic 群に比べ MMR 機能が破綻した腫瘍の割合が多いと考えられ、そのことが予後の差に影響している可能性がある。

今回の研究において、MMR 機能解析の結果により分類された PLS 群では、Sporadic 群と比べ腫瘍の進展が緩徐で、OS が良好であった。MMR 機能を評価し、Lynch 症候群を拾い上げることは、予後良好な患者集団を同定できる可能性があることが示唆された。

審査の結果の要旨

(批評) 本論文は多数例の子宮内膜がんについてミスマッチ修復遺伝子群の免疫染色を行って、その発現状態と MLH1 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無で散発例とリンチ症候群疑い(PLS)の 2 群に分類すると、PLS 症例ではマイクロサテライト不安定性が有意に高く、両者の間では幾つかの臨床病理学的特徴に違いがあることを発見した価値のある研究論文である。

平成 28 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。