

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	実綿 倫宏
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Research of various genetic pathways of colorectal cancers (大腸癌の様々な発癌経路に関する研究)			
1. Clinicopathologic features of hyperplastic/serrated polyposis syndrome in Japan (日本における鋸歯状腺腫症の臨床病理学的特徴)			
2. Differences in K-ras and mitochondrial DNA mutations and microsatellite instability between colorectal cancers of Vietnamese and Japanese patients (ベトナム人と日本人の大腸癌の遺伝子変化頻度の相違についての研究)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	安 井	弥 印
審査委員	教 授	田 中	純 子
審査委員	准教授	大 上	直 秀
〔論文審査の要旨〕			
<p>大腸癌の発生には様々な経路、機序が関与しているが、主な経路として① adenoma-carcinoma sequence、②de novo pathway、③serrated pathway、④その他と4つに大別されている。Hyperplastic/serrated polyposis syndrome (HPS) は、大腸内に hyperplastic polyp または serrated adenoma が多発する症候群で、serrated pathway による発癌のモデルケースとされている。大腸癌を高率に合併することが報告されているが、本邦では症例報告が散見される程度で、これまで臨床病理学的特徴に関する報告はなく、疾患概念も十分には浸透していない。</p> <p>本研究では、①日本における HPS の臨床病理学的特徴と、②若年性発症が多いとされているベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴の二点に関して解析を行った。</p> <p>検討1の対象は、2008年4月から2011年3月までに広島大学病院消化器・代謝内科およびその関連病院において大腸内視鏡検査を受けた者のうち、HPSのWHO criteriaを満たす10例である。これら10例の年齢、性別、大腸ポリープの数、大腸ポリープの最大径、局在、治療方法、組織型、大腸癌の合併の有無、合致した診断基準の項目について検討した。HPS患者の平均年齢は58.3歳で、6例(60%)が男性であった。いずれの症例も大腸癌の家族歴はなかった。4例(40%)で30個以上のポリープを全大腸に認めており、ポリープ最大径の平均値は19mmであった。3例(30%)で大腸癌の合併を認め、これらの症例は全て serrated adenoma からの発癌と病的に診断された。10例のうち当院で診断されたHPS患者は8例であり、これまで計85病変(平均10.6病変/例)の内視鏡的摘除</p>			

術を行った。その病理組織診断は sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) が 31 病変 (36%)、traditional serrated adenoma が 7 病変 (8%)、hyperplastic polyp が 24 病変 (28%)、tubular adenoma が 23 病変 (27%) であった。HPS 患者は高率に大腸癌を合併しており、ポリープは病理組織学的には SSA/P が高頻度であった。これらより、HPS は大腸癌発癌のリスクが高いと考えられるため、その疾患概念の普及、また、HPS 患者に関しては注意深い経過観察が必要であると考えられる。

次に検討 2 として、ベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴について検討した。対象は、ベトナム人大腸 SM 以深癌 60 例と広島大学病院で診断した大腸 SM 以深癌 233 例である。それぞれの手術標本のパラフィン切片から DNA を抽出し、PCR-SSCP 解析によって *K-ras* 変異を、microsatellite assay によって high-frequency microsatellite instability (MSI-H) と mitochondrial DNA (mtDNA) 変異について解析した。また、これら遺伝子変化と臨床病理学的特徴の関係についても検討を行った。*K-ras* 変異、MSI-H、mtDNA 変異のいずれも、ベトナム人大腸癌は日本人大腸癌と比較し、有意に高率であった (ベトナム vs 日本、*K-ras* 変異: 33% [8/24] vs 11% [5/45]、 $p=0.048$ ; MSI-H: 22% [6/27] vs 8% [10/130]、 $p=0.030$ ; mtDNA 変異: 43% [19/44] vs 9% [11/133]、 $p<0.001$ )。いずれの解析対象でもベトナム人大腸癌で年齢が有意に若く、低分化型の大腸癌が多い結果であったが、遺伝子変化を認めた群と認めなかった群で年齢、性別、腫瘍局在、腫瘍の深達度に有意差を認めなかった。ベトナム人大腸癌において遺伝子変化が多い原因として、人種の差、食事を含めた習慣などが考えられるが、ベトナム戦争時の大規模な枯葉剤散布も関与している可能性も考えられる。これらより、ベトナム人大腸癌は日本人大腸癌と比較し、有意に高率に遺伝子変化を有しており、両者の発癌経路に違いがあることが示唆された。

以上の結果から、本論文は日本人における HPS の発癌リスク、並びにベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴を示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。