

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	平野 大樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 The features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma –early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes – （早期大腸鋸歯状腺癌の特徴 –分子生物学的検討を含めて–） 1) Clinicopathologic and endoscopic features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma （早期大腸鋸歯状腺癌の臨床病理学のおよび内視鏡的特徴） 2) Early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes （早期大腸鋸歯状腺癌の遺伝子学的検討 –免疫染色，MSI，DNA sequence を用いて–）			
論文審査担当者			
主査教授	大毛 宏 喜	印	
審査委員 教授	松 浦 伸 也		
審査委員 准教授	大 上 直 秀		
[論文審査の結果の要旨] 大腸鋸歯状腺癌（SAC）は serrated pathway の最終段階と考えられ，その形態学的特徴の報告はあるが，明確な診断基準は確立されていない。Serrated pathway では良性鋸歯状腺腫を経て癌化すると考えられているが，その早期病変の臨床病理学的特徴は十分に認識されていない。また近年，疾患の発症および予後を解析するためにゲノムワイドで包括的な解析が広く用いられており，serrated pathway に関連する大腸癌は予後不良を示した。そこで，今回筆者は早期 SAC の臨床病理学的特徴と内視鏡的特徴（Study 1）および分子生物学的特徴（Study 2）を明らかにすることを目的として研究を行った。 Study 1： 2009 年 1 月～2016 年 1 月に広島大学病院にて治療し，病理学的に早期 SAC と診断した 40 例を対象とした。癌上皮に鋸歯状構造を伴う群（A 群 N=17）と伴わない群（B 群 N=23）に分類し，それぞれの臨床病理学的特徴と内視鏡的特徴について比較検討した。さらに，癌に隣接する組織型を TSA（Traditional serrated adenoma），SSA/P（sessile serrated adenoma/polyp），分類不能の鋸歯状病変，非鋸歯状病変型の 4 群に分類し，臨床病理学的特徴について比較検討した。臨床病理学的特徴を比較した検討では，A 群は B 群より平均腫瘍径が小さく（27.6 mm vs. 43.1 mm），T1 癌の割合が高かった（71% vs. 13%）。内視鏡所見の特徴としては，A 群は B 群より正色調（47% vs. 17%），NBI JNET 分類 Type 3（18% vs. 0%），V 型 pit pattern（70% vs. 39%）を呈する割合が高かった。また，B 群は A 群より IV 型 pit pattern を呈する割合が高かった（44% vs. 12%）。4 群間の比較では，			

SSA/P 型は全例 (5/5) が近位結腸に局在し, TSA 型 (7/27) と比較して有意差 ($p < 0.01$) を認めた。腫瘍径は, TSA 型 (42.6 mm) は SSA/P 型 (17.2mm) , 非鋸歯状病変型 (18.3mm) に比較し, 有意 ($p < 0.01$) に大きかった。T1 癌の割合は, TSA 型 (11%) は他の型に比較して有意 ($p < 0.01$) に低かった。

Study 2 :

2009 年 1 月～2016 年 1 月に広島大学病院にて治療を施行し, 病理学的に早期 SAC と診断された症例のうち, 検討に必要な DNA 量が抽出可能であった 24 例を対象とした。以前に報告された大腸癌の分類方法 (CDX2, HTR2B, FRMD6, ZEB1 の免疫染色および MSI 分析) によって 3 群 (CCS1: CDX2 positive, HTR2B negative, FRMD6 negative, ZEB1 negative, and MSS/MSI-L, CCS2: MSI-H, and CCS3: CDX2 negative, HTR2B positive, FRMD6 positive, ZEB1 positive, and MSS/MSI-L) に分類し, 各群での臨床病理学的特徴および Next Generation Sequencer による 15 癌関連遺伝子 (NRAS, FOXL2, PIK3CA, PDGFRA, KIT, EGFR, MET, RET, KRAS, AKT1, TP53, ERBB2, BRAF, GNA11, GNQ) の変異数およびパターンについて検討した。早期 SAC 24 例は CCS1: 14 例, CCS2: 5 例, CCS3: 5 例に分類され, serrated adenoma に関連するとされた CCS3 は 5 例のみであった。臨床病理学的検討について, T1 癌は 12 例 (CCS1 : 3/14, CCS2 : 4/5, CCS3 : 5/5) に認め, CCS3 で CCS1 よりも有意に高頻度であった ($p=0.0048$)。Ki67LI 陽性率は, CCS3 ($83.0 \pm 5.8\%$) は CCS1 ($65.4 \pm 4.0\%$) より高い傾向であった ($p=0.031$)。癌部の鋸歯状構造の存在率は, CCS3 (5/5) は CCS1 (3/14) より有意に高く ($p=0.0048$) , CCS2 (4/5) は CCS1 (3/14) より高い傾向であった ($p=0.038$)。遺伝子の解析では, 癌に隣接する良性鋸歯状病変の変異 20 例に認め, そのうち 18 例で BRAF/KRAS 変異を認めた。15 癌関連遺伝子変異の蓄積を検討したところ, CCS2 は CCS1 または CCS3 よりも有意に変異数が多かった。癌部との比較では KRAS/BRAF 変異の蓄積に関して, CCS3 (80.0%) は CCS1 (21.4%) よりも有意に多かった ($p=0.038$)。

以上の結果から, 本論文は癌部に鋸歯状構造を伴う早期 SAC は悪性度が高い可能性があり, 早期 SAC は分子生物学的に異なる 3 群に分類され, 各群で臨床病理学および遺伝子学的に相違があることを見出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。