

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	大塚 裕之
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Immunohistological evaluation of mismatch repair deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma treated with surgical resection (膵癌切除例におけるミスマッチ修復機能欠損の免疫組織学的評価)			
論文審査担当者			
主査	教授	有廣 光司	印
審査委員	教授	大毛 宏喜	
審査委員	准教授	岡本 渉	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>膵癌は予後不良な疾患であり根治には外科的切除が必要であるが，それだけでは高頻度に再発することが知られている。強力な化学療法や化学放射線療法など集学的治療の研究が進み，その治療成績は向上しつつあるがまだまだ満足できるものではなく，新たな治療の必要性も指摘されている。近年ではミスマッチ修復機能欠損(deficient mismatch repair: dMMR)固形癌に対して臓器横断的に抗 PD-1 抗体薬が使用可能となり，様々な癌腫で高い治療効果を示している。少数例ながら dMMR 膵癌においてもその有用性が示唆されている。しかし，日本人における dMMR 膵癌の頻度や臨床病理学的特徴に関するまとまった報告はほとんどない。本論文は日本人における dMMR 膵癌の頻度や臨床病理学的諸因子との関係を検索することを目的とした研究である。</p> <p>広島大学病院で 2002 年 5 月から 2019 年 3 月までに膵癌切除を行われた患者を対象とし後方視的に検討した。dMMR 膵癌患者から得られたデータを解析しミスマッチ修復機能が保たれている(proficient mismatch repair: pMMR)膵癌患者と比較して臨床病理学的特徴やその予後を検討した。生存期間の解析は 2019 年 12 月までの期間で行い，術後 90 日以内に死亡した症例は除外し無再発生存期間(recurrence free survival: RFS)や全生存期間(overall survival: OS)を評価した。本研究は広島大学研究倫理審査委員会にその研究内容を提出し，承認を得た(E-1804)。dMMR の判定は免疫組織化学的染色検査で行われた。切除標本で，膵癌腫瘍組織パラフィンブロック検体を用い，ミクロトームで 4μm 厚の切片を作成し MMR タンパク質(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)の発現を免疫組織化学的染色検査で調べ，いずれかの抗体に染色されないものが欠損した MMR タンパク質と判定し，dMMR の有無の判定を行った。</p> <p>400 例に関して検討し，そのうち 5 例(1.3%)で dMMR を認めた。2 例で MLH1 の欠損，2 例で PMS2 の欠損，そして 1 例で MSH2 の欠損を認めた。また 1 例はリンチ症候群であった。切除可能性分類(NCCN ガイドライン 2019 年第 3 版)では局所進行切除不能膵癌(URLA) 1 例，切除可能境界膵癌(BRA) 1 例，切除可能膵癌(R) 3 例であった。dMMR 群と pMMR 群の臨床病理学的諸因子の比較では，組織型において dMMR 群で分化度が高い傾向にあった(p=0.03)。合併症等で</p>			

術後 90 日以内に死亡した 9 症例を除いた 391 例に対して生存期間の解析が行われた。両群間で RFS に有意差は認めなかった (median RFS: dMMR 群; not reached vs pMMR 群; 32.9 months, $p=0.268$)。OS においても両群間で有意差は認めなかった (median OS: dMMR 群; not reached vs pMMR 群; 44.9 months, $p=0.173$)。dMMR 群の 5 例中 3 例で生存中であり、死亡した 1 例も 75 か月の生存期間を得ていた。もう 1 例は URLA 症例であり、生存期間は 11.3 か月であった。

本研究では日本人における dMMR 膵癌の頻度は 1.3%であったが、これは欧米の諸家の報告と同程度であった。この結果から dMMR 膵癌の頻度には人種的差異はないと考えられた。また、本邦の過去の報告では、dMMR 膵癌の頻度が 15.5~17.4%と本研究よりも高い結果が報告されているが、これは症例数が少ないことや検査方法の違いが影響していると考えられた。dMMR 膵癌患者は少数例である影響もあってか有意差は認めないものの、pMMR 膵癌患者と比較して予後が良い傾向にあった。本研究では dMMR 膵癌患者 5 例中 3 例が生存中であり、死亡した 1 例も 75 か月の生存を認めている。残りの 1 例も URLA であるが、11 か月の生存を認め pMMR 膵癌患者と比較して予後良好な可能性が示唆された。諸家の報告でも同様に dMMR 膵癌患者の良好な成績が報告され予後良好な可能性が示唆されているが、少数例での検討であり今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

以上の結果から、本論文は日本人と欧米人における dMMR 膵癌の頻度は同程度で稀であり、その予後は比較的良好であるが、pMMR 膵癌患者と比較するとその予後に有意差は認めないことを示した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が大塚裕之に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。