

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	田中 秀典
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Clinical Features and Genomic Characterization of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer (大腸内視鏡検査後発見大腸癌の臨床的および遺伝学的特徴)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	大 毛 宏 喜	印	
審査委員 教授	安 井 弥		
審査委員 准教授	上 村 健一郎		
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>大腸内視鏡検査により大腸癌による死亡が抑制されるが，近年，大腸内視鏡検査後数ヶ月あるいは数年以内に発見される大腸癌が注目されており，post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) と呼ばれている。PCCRC は近位結腸，女性，高齢者，併存疾患を有する患者に多く，microsatellite instability (MSI) と関連することなどが報告されているが，従来の報告は全て浸潤癌を対象としており，粘膜内癌 (Tis 癌) を対象に含めた研究報告はない。また，遺伝子変異に関しては，<i>KRAS</i> や <i>BRAF</i> などのごく限られた遺伝子変異に関してのみが報告されている。PCCRC の多くは前回大腸内視鏡検査における見逃し癌と考えられているが，通常の大腸癌と異なる生物学的特徴を有している可能性も指摘されており，この点に関しては十分検証されていない。今回，PCCRC の臨床的および生物学的特徴について，Tis 癌も対象に含め遺伝学的特徴を検討した。2008 年から 2016 年に広島大学病院において診断された大腸癌 1619 症例 1765 病変のうち，診断の 6～60 ヶ月前に大腸内視鏡検査歴のあった 63 症例 67 病変を PCCRC として抽出した。このうち，一般人口より高い大腸癌発癌リスクを有する炎症性腸疾患および遺伝性ポリポーシスの患者，PCCRC の原因が明らかな微小腺腫の増大病変および内視鏡治療後再発病変を除外した，32 症例 34 病変を本検討の対象とした。患者および病変の臨床病理学的特徴について，電子カルテから情報を抽出し検討した。ホルマリン固定された切除組織標本を用いて，ミスマッチ修復蛋白である MLH1，MSH2，MSH6，PMS2 の免疫染色を行い，1 つ以上で発現消失を認める病変をミスマッチ修復蛋白欠損 (mismatch repair protein deficient; dMMR) とした。また，同標本を 10 μm 厚に薄切片，腫瘍部および非腫瘍部から DNA を抽出して 150–200bp に断片化した後，アダプター付加，PCR 増幅を行い調整したライブラリーに対して，次世代シーケンサーと SureSelect NCC oncopanel (90 の癌遺伝子をターゲット) を用いてディープシーケンスを行い，体細胞変異を解析した。</p> <p>全大腸癌に占める PCCRC の割合は全体で 3.7% (66/1,764) ，Tis 癌 3.9% (32/820) ，T1 以深癌 3.6% (34/944) であった。本検討の対象 PCCRC 34 病変 (Tis 癌 18 病変，T1 癌 8 病変，T2 以深癌 8 病変) は，男性が 79% (27/34) で，50% (17/34) が近位結腸に局在していた。肉眼型 Type 0 病変</p>			

のうち61% (17/28) が表面型であり、表面型病変は全大腸に分布していたが、隆起型病変はS状結腸に53% (9/17) と多かった。T2以深癌は75% (6/8) が近位結腸に局在していた。深達度が深い病変ほど高齢で発見され、全例が内視鏡的あるいは外科的に切除されていた。前回大腸内視鏡検査では、全例で盲腸まで観察されていたが、Tis癌の2例は前処置不良例であった。

免疫染色は33病変で施行し得た。dMMRは21% (7/33) に認め、Tis癌では6% (1/18) であったが、T2以深癌では50% (4/8) と高頻度に認め、いずれもMLH1とPMS2の共欠損であった。dMMR病変の71% (5/7) が近位結腸に局在していた。DNA解析は23病変で施行し得た (1病変はホルマリン固定標本が入手できず、10病変はDNAの質/量がシーケンスに不十分であった)。dMMR病変ではtumor mutational burdenが10以上と多数の体細胞変異を認めた。KRAS変異を52% (12/23)、BRAF変異を13% (3/23) に認めた。BRAF変異を認めた3病変中2病変はBRAF^{G60E}のミスセンス変異で、いずれもdMMR、低分化型腺癌あるいは粘液癌、近位結腸、T2以深癌であり、のちに腹膜播種再発し原癌死していた。T2以深癌6病変中5病変でPIK3CAミスセンス変異を認め、うち4病変は近位結腸に局在していた。一方、Tis/T1癌ではPIK3CA変異は認めなかった。

表面型のTis/T1癌は全て前回大腸内視鏡検査から24ヶ月以内、多くが12ヶ月前後の短い間隔で発見されていた。一方、dMMRやPIK3CA変異を伴う病変はより長い間隔でより進行した状態で発見されていた。T2以深癌で唯一24ヶ月以内に発見された病変は、MYCミスセンス変異を認めていた。

以上の結果から、本論文はPCCRCは、全大腸における表面型病変やS状結腸における隆起型病変の見逃し、あるいは近位結腸におけるマイクロサテライト不安定性やPIK3CA変異が関与する急速進行癌の2つに特徴づけられることを示し、PCCRCを防ぐためには大腸内視鏡検査時の表面型病変の見逃しに特に注意が必要であることを明らかに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。