

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	壺井 章克
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer (原発性小腸癌の外科切除例における予後予測因子としてのゲノム解析)			
論文審査担当者			
主査教授	大段 秀樹	印	
審査委員 教授	大毛 宏喜		
審査委員 講師	仙谷 和弘		
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>原発性小腸癌は，全消化管癌中約 3%程度の稀な疾患である。本邦では大腸癌に準じて診療が行われているが，分子生物学的に大腸癌と異なる点が報告されている。十二指腸癌と空腸・回腸癌では分子生物学的に違いがあるとされているが，海外の報告では十二指腸癌が小腸癌として一括して解析されていることが多く，十二指腸癌を除いた原発性小腸癌の癌ゲノム解析は明らかでない。</p> <p>著者らは外科切除された原発性小腸癌（十二指腸癌を除く）の臨床病理学的特徴，ゲノム景観，及び癌ゲノム解析結果と予後との関係について検討を行った。</p> <p>2005 年 5 月から 2018 年 8 月に広島大学病院と呉医療センターで外科切除された原発性小腸癌 24 例 29 病変を対象に，臨床病理学的特徴，免疫染色によるミスマッチ修復機構 (MMR) の評価，Agilent 社製 SureSelect NCC oncopanel による 90 の癌関連遺伝子のゲノム景観，および予後 (全生存期間：OS，疾患特異的生存期間：DSS，無再発生存期間：RFS) について検討した。</p> <p>症例の背景は男性 75% (16/24)，平均年齢 61.7 歳，有症状率は 92% (22/24) で，腸閉塞症状の割合が 38% (9/24) と最も多かった。ダブルバルーン内視鏡施行例では，生検による術前組織診断能は 100% (20/20) であった。発生部位は，空腸癌が 83% (24/29) を占めていた。平均腫瘍径は 42.2mm で，主組織型は分化型が 83% (24/29) と最も多かった。肉眼型は 2 型が 59% (17/29) と最も多く，狭窄例は 38% (11/29) であった。大腸癌取り扱い規約に準じた病期は，Stage I・II 34% (10/29)，Stage III・IV 66% (19/29) であった。転移臓器は，腹膜播種 24% (7/29) が最も多く，次に肝臓 7% (2/29) が多かった。術後化学療法は 75% (18/24) で施行されていた。MMR の免疫染色では欠損 (dMMR) を 45% (13/29) に認めた。dMMR と OS，DSS との関連は認めなかった。癌ゲノム解析は，切除標本から十分な DNA 量が抽出できなかつた 1 例 2 病変を除く 23 例 27 病変を対象に検討した。ゲノム変異は，<i>TP53</i> (48%[13/27])，<i>KRAS</i> (44%[12/27])，<i>ARID1A</i> (33%[9/27])，<i>PIK3CA</i> (26%[7/27])，<i>APC</i> (26%[7/27])，<i>SMAD4</i>，<i>NOTCH3</i>，<i>CREBBP</i>，<i>PTCH1</i>，<i>EP300</i> (22%[6/27]) の順に多</p>			

かった。tumor mutation burden (TMB)の中央値は14 mut/Mbで、TMB  $\geq$ 10 mut/Mbの症例 (n=17)ではTMB<10 mut/ Mbの症例 (n=6)よりOS・DSSが有意に良好であった(Log-rank  $P < 0.05$ )。

またR0切除16例の検討では、*SMAD4*変異を認めた症例 (n=5)では変異を認めなかった症例 (n=11)と比較してRFSが有意に不良であった(Log-rank  $P < 0.05$ )。さらに、OS、RFSと関連する因子をCox比例ハザード試験で検討したところ、OSに関連する因子として、単変量解析でStage IV (HR, 12.13; 95% CI, 2.89-83.36;  $P < 0.01$ )、手術後の癌遺残 (R1/2) (HR, 7.7; 95% CI, 2.06-37.25;  $P < 0.01$ )が有意な予後不良因子であり、多変量解析ではStage IV (HR, 58.68; 95% CI, 7.89-1348.14;  $P < 0.01$ )、TMB値  $\geq$ 10 mut/Mb (HR, 11.33; 95% CI, 2.08-85.05;  $P < 0.01$ )が有意な予後不良因子であった。RFSのリスク因子は、単変量解析でStage IV (HR, 11.43; 95% CI, 1.09-247.04;  $P = 0.04$ )が有意な再発因子であり、多変量解析ではStage IV (HR, 24.07; 95% CI, 1.84-654.62;  $P = 0.02$ )、*SMAD4*変異 (HR, 6.72; 95% CI, 1.28-49.54;  $P = 0.03$ )が有意な再発因子であった。

以上の結果から、本論文は原発性小腸癌における術前検査としてのダブルバルーン内視鏡検査が有用であることを示し、TMB高値の原発性小腸癌は外科切除後の予後が良好で、R0切除例の再発因子として*SMAD4*変異の関与を見出したことで高く評価される。

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。