

## 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	福原 基允
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Clinicopathological and genomic features of superficial esophageal squamous cell carcinomas in non-drinker, non-smoker females (非飲酒・非喫煙女性に発症した食道扁平上皮癌の臨床病理学的特徴と癌ゲノムの検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	大毛 宏喜	印
審査委員	教授	渡邊 朋信	
審査委員	講師	原田 陽介	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>食道扁平上皮癌 (以下 ESCC) の主な発症リスクは飲酒, 喫煙である。これまでの研究から異時性 ESCC の発生のリスクとして, 飲酒・喫煙の他に男性や ADH1B・ALDH2 の遺伝子多型やまだら食道が明らかとなっている。一方, 日常診療においては飲酒歴, 喫煙歴のない女性の患者にも ESCC が認められる。しかしながら, これに関連する研究は少なく, 詳しい発癌メカニズムは明らかになっていない。</p> <p>今回, 非飲酒・非喫煙女性の ESCC の臨床病理学的特徴, 遺伝学的特徴を明らかにする。2008 年 1 月から 2019 年 12 月までに当院で ESD を施行した 884 症例 1198 病変中, 女性の ESCC 95 症例 118 病変を対象とし, 飲酒・喫煙歴がない非飲酒非喫煙群 (NDNS 群) 50 病変 48 症例と飲酒・喫煙歴のある飲酒喫煙群 (DS 群) 68 病変 47 症例の 2 群に分けて検討を行った。最初に, NDNS 群と DS 群の臨床病理学的特徴の違いについて検討を行った。次に, 腫瘍部と非腫瘍部から, DNA を抽出し, 468 のがん関連遺伝子を搭載したがんパネルでライブラリを作成したのち, 次世代シーケンサーにて deep sequence を行った。Mutant allele frequency が 10%以上認めた変異を検出し, 腫瘍部で認めた変異のうち非腫瘍部で認めた変異を除き, 体細胞変異を同定した。さらに体細胞変異を oncoKB にて annotation を行い, pathogenic/ likely pathogenic を診断された変異を病的バリエーションとした。病的バリエーションを認めた遺伝子を NDNS 群と DS 群で比較し, 有意な差があった遺伝子については免疫染色にて検証を行った。</p> <p>患者背景では NDNS 群は DS 群と比較して, 有意に高齢で BMI が高く低身長であった。また, NDNS 群では癌既往歴, 頭頸部癌既往, 同時性異時性 ESCC, まだら食道の割合が有意に低く, 逆流性食道炎, PPI や P-CAB の使用, 有症状, 食道裂孔ヘルニア, バレット食道を持つ割合が有意に高かった。ステップワイズ法によって変数選択を行うと, まだら食道, 逆流性食道炎, 年齢, PPI・P-CAB の内服の 4 項目に絞られ, 多変量解析では, 高齢, まだら食道なし, 逆流性食道炎あり, が DS 群と比較し NDNS 群で特徴的な所見であった。臨床病理学的特徴では, 腫瘍の長軸での局在は NDNS 群で胸部中部食道が有意に多く, 短軸での局在では後壁に多く認め</p>			

た。また肉眼型が 0-IIa, 縦横比が 2 倍以上 (長軸径/短軸径), 内視鏡的角化ありの症例を NDNS 群で有意に多く認めた。また NDNS 群では表層分化型, 錯角化を優位に多く認めた。

がんゲノム解析では, 118 病変中 46 病変が DNA 抽出の段階で, 3 病変がライブラリ作成の過程で必要量が得られなかったため, 69 病変 (NDNS 群 32 病変, DS 群 37 病変) にて解析を行った。17 の遺伝子が全症例の 10%以上に病的バリエーションが認められ, TP53 alteration を含む 15 遺伝子は 2 群間で alteration の頻度に差は認めなかった。一方, NDNS 群では DS 群と比較して KMT2D alteration の頻度は有意に低く, CDKN2A alteration の頻度が有意に高かった。KMT2D alteration では deletion は認めず, 全てが mutation であった。また, CDKN2A alteration では deletion は 2 群間で差を認めなかったが, NDNS 群のみ mutation を認められた。KMT2D の体細胞変異はナンセンス変異を DS 群で 7 例に認めたが, NDNS 群では認めなかった。全例 1023 以降の DNA ドメインの不活性化させる mutation であった。CDKN2A は NDNS 群のみ mutation が認められ, DNA 結合ドメインの Ank\_2 の不活性化させる mutation であることが示唆された。NDNS 群 50 病変, DS 群 68 病変の全症例に対して, KMT2D と CDKN2A がコードする KMT2D と p16 の免疫染色 (IHC) を行った。NDNS 群では DS 群に比べ KMT2D 陽性の割合が有意に低く, p16 陽性の割合が有意に高かった。DS 群で KMT2D alteration を認めた 10 例中 9 例で KMT2D-IHC 陽性, NDNS 群で KMT2D alteration を認めた 1 例中 1 例で KMT2D-IHC 陽性であり, KMT2D alteration と KMT2D-IHC 陽性は kappa 値 0.8924 で高い相関を認めた。DS 群で CDKN2A alteration を認めた 2 例中, 1 例で p16-IHC 陽性であり, NDNS 群で CDKN2A alteration を認めた 8 例中, 7 例で p16-IHC 陽性であり, CDKN2A alteration と p16-IHC 陽性は kappa 値 0.1524 と相関は認めなかった。

逆流性食道炎を持つ高齢の非飲酒・非喫煙女性では, まだら食道がなくても, 胸部中部食道後壁に角化を伴う 0-IIa の縦長の ESCC が発生することがあり, それらの病変のゲノム景観は CDKN2A alterations が多く, KMT2D alterations が少ないことが示唆された。

上記の研究は, 非飲酒・非喫煙女性の ESCC 患者の臨床病理学的特徴, 遺伝学的特徴を明らかにした新規性が高く評価される。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。