



Both MLH1 deficiency and BRAFV600E mutation are a unique characteristic of colorectal medullary carcinoma: An observational study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 雅直 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000128

論文審査の結果の要旨

Lynch症候群の拾い上げのための全大腸がん患者に対するユニバーサルスクリーニングとして、海外では DNA ミスマッチ修復 (MMR) タンパク質の免疫組織化学的検査と *BRAF V600E* 遺伝子検査の組み合わせが行われている。しかしながら、MMR 欠損 (dMMR) と *BRAF V600E* 変異の両方を示す大腸がんの病理組織学的特徴は未だ十分に分かっていない。そこで、本研究では 651 例の大腸がん患者を対象に両分子異常を検索することでその特徴を明らかにすることを企図した。

浜松医科大学医学部附属病院にて 2016 年 8 月から 2022 年 3 月までの期間に外科的切除を受けた大腸がん患者 651 人から得られた腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて MMR の免疫組織化学的検査を行った。そして、4 種類の MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、PMS2、MSH6) の発現の有無を評価することで MMR 状態を判定した。また、dMMR 腫瘍に対し、サンガー配列解析により *BRAF V600E* 変異の有無を判定した。そしてこれらの結果と臨床病理学的特徴との関連性を検討した。本研究は、浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会の承認 (22-016) を得て行われた。

651 人の大腸がん患者のうち、58 人が dMMR を示し、その中の 52 人に MLH1 発現喪失 (dMLH1) が認められた。dMMR 大腸がんは、MMR 欠損のない (pMMR) 大腸がん に比べ有意に高齢発症例や右側結腸発症例が多く、また、両者間で組織型に差異が見られた。特に、651 人中 16 人で認められた髄様がんは、すべて dMLH1 を示す dMMR 症例であり、また同時に PMS2 発現喪失も示していた。最後に、dMLH1 大腸がんにおいて *BRAF V600E* 変異の有無の観点から組織型を検討すると、髄様がんの全症例は dMLH1 かつ *BRAF V600E* 変異陽性であること ($p = 0.01$) が示された。以上の検討より、MLH1 欠損かつ *BRAF V600E* 変異が大腸髄様がんの特徴であることが示唆された。本知見は今後の大腸髄様がんの診断に役立つ可能性が考えられた。

審査委員会では、大腸髄様がんの分子異常として MLH1 欠損かつ *BRAF V600E* 変異が特徴的であることを世界で初めて明らかにした点を高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	新村	和也	副査	三澤	清
	副査	竹内	裕也			