

論文内容要旨

論文題目

散発性若年発症大腸癌におけるゲノム変化の解析

責任講座： 内科学第二 講座
氏名： 梅原 松樹

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】欧米では 50 歳以下の若年発症大腸癌 (EOCRC) が増加傾向にあり社会問題となっている。EOCRC は LOCRC と比べて左側結腸に多く発生し、未分化型癌が多く、リンパ節転移や神経浸潤をきたしやすく、より進行した病期で診断され、また再発もきたしやすいとされるなど異なる臨床的特徴をもつが、その特徴や発生機序は不明な点が多い。また、本邦での EOCRC の動向も不明な点が多い。そこで、本邦における EOCRC の疫学的調査と散発性 EOCRC の臨床背景および体細胞バリエントの特徴を解析した。【方法】1975 年から 2015 年までの国立がん研究センターの統計データを用いて、本邦の EOCRC の罹患率を調査した。2014 年 4 月から 2021 年 12 月の間に当院にて診断した連続 696 例の大腸癌 (EOCRC 29 例、LOCRC 667 例) を対象とし診療録から臨床情報を収集し、EOCRC の臨床背景を検討した。切除標本の FFPE 組織から十分な量と質の DNA が抽出できた EOCRC 17 例 (16 例は MSI-low) と背景が一致した LOCRC 17 例の癌部のゲノムバリエントを、がん関連 409 遺伝子を対象にしたパネルシーケンスにて同定し、同義型バリエント、公用データベースで 0.1%以上のバリエントは除外し解析した。免疫染色にて特徴的なバリエントと関連する蛋白発現および CD68 陽性マクロファージの浸潤を検討した。【結果】本邦の CRC における EOCRC の割合は 2003 年から 2015 年まで 0.83%上昇していた。EOCRC は LOCRC と比し、左側結腸に多く、未分化型の割合が高く、BMI、高血圧症、脂質異常症、糖尿病の有病率が低く、進行病期が多かった。EOCRC では LOCRC に比し、癌部での *FLT4* バリエント陽性例が多く (82.3% vs. 41.2%, $p < 0.05$, FDR < 0.05)、特に転移のない EOCRC で陽性率が高かった ($p = 0.02$)。 *APC*、 *TP53*、 *KRAS*、 *BRAF* 遺伝子バリエントの頻度は両群で差はなかった。 *FLT4* バリエント陽性例では癌腺管で *FLT4* がコードするタンパクである VEGFR3 高発現例が多く ($p < 0.05$)、CD68 陽性マクロファージの浸潤密度は、 *FLT4* バリエント陽性例で平均 2.85×10^{-3} 個/ μm^2 (IQR 2.07–3.64) であり、バリエント陰性例の 1.38×10^{-3} 個/ μm^2 (IQR 0.74–2.02) に比し有意に多かった ($p < 0.01$)。また、VEGFR3 は CD68 陽性マクロファージに共発現していた。【結論】本邦における EOCRC の割合は 2003 年を境に増加傾向にあり、その臨床背景は欧米で報告された EOCRC の特徴と類似していた。 *FLT4* 遺伝子の変調と CD68 陽性マクロファージが関連して、EOCRC の発育進展に重要な役割を果たしている可能性がある。

2023 年 1 月 4 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：梅原 松樹

論文題目：散発性若年発症大腸癌におけるゲノム変化の解析

審査委員：主審査委員 元井 冬彦



副審査委員 浅尾 裕信



副審査委員 二口 充



審査終了日： 2022 年 12 月 13 日

【 論文審査結果要旨 】

審査結果：条件付きで学位論文に値する

審査会で下記の疑義・意見が審査員より指摘され、申請者は各疑義に適切に回答し論文を修正した。修正論文を確認し、適切に修正されている為、学位論文に値すると判断した。

1. FLT4 バリエント陽性例と進行度の関連性の示し方 (p39)。>Table 5 を病期毎の比較に変更。転移の有無での比較は、non metastatic case (Stage 0、I、II)、metastatic case (Stage III、IV) と明示。病期別で見ると、より早期の症例で LOCRC に比し EOCRC で FLT4 バリエント陽性例が多い傾向にあった (p16) と追記。
2. CD68 陽性マクロファージと腫瘍関連マクロファージを区別。>本研究では FLT4 バリエント陽性例ではマクロファージのマーカーである CD68 (35) が陽性のマクロファージの浸潤が多かった。・・・その発育進展を促進させる一因となっている可能性が考えられた (p22) と改訂。
3. Laser capture micro dissection をどの様に行なったかを明記 (p9)。>癌腺管と間質を含めて癌組織を選択的に切り出したと改訂 (p9)。
4. 当院の EOCRC の患者背景 (Table 1) の、全国規模データ・欧米データとの違い (p33, 34)。>これまで、EOCRC の臨床背景の特徴はすべて欧米から報告されている。本邦の EOCRC の臨床背景を検討した報告はなく、本研究は本邦における EOCRC の臨床背景を検討した初めての報告である。・・・本検討でも EOCRC は LOCRC と比し、性差はなく、左側結腸に多く発生し、未分化型癌が多い傾向があった。と追記 (p18)。
5. 症例の絞り込み方法 (p9)。>症例の絞り込みについて追記 (p9)、limitation として次のように記載 (p23)。また、今回の検討では、患者背景や腫瘍の局在によるゲノム変化の影響を除外するために、・・・EOCRC と LOCRC のゲノム変化の理解がさらに深まるものと考えられる。また人種差を含め、本結果を一般化できるかどうかは、さらに多数例での検証が必要である。
6. Figure 3 (c) は削除しても良い (p48)。>figure 3 (c) とそれに関連する記述を削除。
7. Table 4 で有意差を認めなかった遺伝子を示す (p40)。>p 値が 0.1 未満の遺伝子を追記 (Table4)。
8. 結語は目的に対応するものを端的に述べる。>本邦における EOCRC の割合は 2003 年を境に増加傾向にあり、・・・その臨床背景は欧米で報告された EOCRC の特徴と類似していることを示した。と追記 (p24)。

(1, 200字以内)