

論文内容要旨

論文題目

リスク因子別にみた表在型食道扁平上皮癌のゲノム変化の特徴

責任講座：内科学第二講座

氏名：小野里 祐介

【内容要旨】（1200字以内）

【背景】食道扁平上皮癌（ESCC）の危険因子として男性や飲酒、喫煙が知られているが、飲酒や喫煙歴のない女性でも ESCC の発症がみられる。このようなリスクのない ESCC の発育進展に関わる機序は十分に解明されていない。そこでリスク因子別に表在型 ESCC のゲノム変化の特徴を検討した。【方法】2009年2月から2019年8月の間に山形大学医学部附属病院で内視鏡的切除を受けた異型上皮（ESCN）を含む表在型 ESCC 患者連続150人（159例）を対象とした。飲酒および喫煙歴のない女性13例に年齢を合わせ、飲酒や喫煙歴のある男性27例と飲酒や喫煙歴がある女性13例を抽出し、切除標本のパラフィン包埋組織片から腫瘍部と非腫瘍部上皮をレーザーマイクロダイセクションにて分けて切り出し、DNAを抽出、癌関連409遺伝子のバリエントを次世代シーケンサーIon S5にて同定した。同義型バリエントや ExAC 及び 1000 genome で頻度 0.1%以上、in-house の健常人（n = 176）データで頻度 1%以上のバリエントを除外し、腫瘍部と非腫瘍部の体細胞バリエントをリスク因子別に比較した。また変化のみられた遺伝子がコードする蛋白の発現を免疫組織化学染色にて解析した。【結果】飲酒・喫煙歴は、男性（n = 117）では全例に認めたが、女性（n = 33）では15例（45%）に飲酒歴、喫煙歴を認めなかった（ $p < 0.01$ ）。飲酒、喫煙歴のない女性を Female Low-risk (FL) 群、飲酒もしくは喫煙歴のある女性を Female High-risk (FH) 群、男性を Male High-risk (MH) 群として臨床背景の比較を行った。飲酒、喫煙歴が不明であった2例は除外した。FL 群の年齢は中央値76歳（IQR 65~78）、FH 群は74歳（IQR 65~78）、MH 群は71歳（IQR 65~76）であり、3群間で差は認めなかった（ $p = 0.42$ ）。MH および FH 群と比し、FL 群では、非腫瘍部での *CDKN2A* 遺伝子のバリエント頻度が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。腫瘍部では、FL 群と FH 群ないし MH 群どちらとも差がある遺伝子バリエントはなかった。*CDKN2A* 遺伝子がコードする p16INK4a の切除標本中の発現レベルはリスクの有無で差はなかったが、p14ARF の切除標本中の発現レベルは MH および FH 群と比し、FL 群では腫瘍部、非腫瘍部ともに陽性率が有意に高かった（ $p = 0.04$ ）。【結論】本研究では飲酒や喫煙歴のない女性では非腫瘍部で *CDKN2A* 遺伝子のバリエント数が多く、腫瘍部、非腫瘍部ともに p14ARF の発現レベルが高いことを見出した。既知のリスク因子を持たない表在型 ESCC に特徴的な発癌経路が存在し、*CDKN2A* 遺伝子の変化が重要な要因と考えられた。

2021年1月5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： 小野里 祐介

論文題目： リスク因子別にみた表在^{大型}食道扁平上皮癌のゲノム変化の特徴

審査委員： 主審査委員

元井 冬彦



副審査委員

藤井 順逸



副審査委員

吉岡 孝志



審査終了日： 2021 年 1 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

飲酒や喫煙歴など既知のリスク因子のない女性の食道扁平上皮癌のゲノム変化を、マイクロダイセクションにより採取した DNA を用いた遺伝子解析とその結果から得られた候補遺伝子産物の免疫組織染色を行うことで、CDKN2A 遺伝子の変化が特徴的な発癌経路に関わっていることを明らかにした論文である。研究は適切な方法で実施されており、得られた結果にも新規性がある。結果から導かれる結論も妥当と判断される。論文としても良くまとまっており学位論文に値するが、軽微な修正することでより質の高い論文になると思われるので、本審査会の結論は「条件付きで学位論文に値する」とする。以下に具体的な修正点を指示する。

1. 今回得られた知見である、表在型食道扁平上皮癌では背景粘膜に CDKN2A 遺伝子バリエントの頻度が有意に高いこと、その遺伝子産物 p14ARF が過剰発現していること、が将来的に診断や治療にどのように結びつくか、考察に追記すること。
2. 遺伝子産物 p14ARF, p16INK4a の組織での発現結果を示す前に、CDKN2A 遺伝子バリエントの説明を考察に追記すること。
3. 遺伝子バリエントの頻度は非腫瘍部でのみ有意差を認めるが、遺伝子産物 p14ARF の組織での発現は腫瘍部・非腫瘍部ともに有意に異なっている。バリエント頻度と蛋白発現の違いを考察に追記すること。
4. 「対象と方法」の記載で、能動態 (...対象とした, ...調査した, ...定義した) と受動態 (行われた) が混在しているので、統一すること。

(1, 200字以内)