

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 松本 瑛生
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1008 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 RNF43 mutation is associated with aggressive tumor biology along with BRAF V600E mutation in right-sided colorectal cancer.
(RNF43 変異は BRAF V600E とともに右側大腸癌の生物学的悪性度に関連する)

論文審査委員 主査 教授 西條 康夫
副査 教授 土田 正則
副査 准教授 関根 正幸

博士論文の要旨

【背景】右側大腸癌は、左側大腸癌と比較して、遺伝学的背景および薬物療法の効果が異なること、予後不良であることが報告されている。右側大腸癌は、女性に多く、ミスマッチ修復遺伝子異常や Microsatellite instability-High (MSI-H)、CpG アイランドのメチル化、KRAS 遺伝子変異、BRAF V600E 変異と関連することが報告されている。さらに近年では、右側大腸癌の前癌病変の一つである鋸歯状病変に、BRAF V600E 変異及び RNF43 変異が認められるとの報告がある。RNF43 蛋白質は、膜貫通ユビキチンリガーゼであり、Wnt 受容体である Frizzled 受容体を選択的にユビキチン化して分解することにより、Wnt シグナルの β カテニン経路を負に制御している。また、RNF43 蛋白質が失活することで Wnt シグナルが恒常的に活性化し、右側大腸癌の生物学的悪性度に関連する可能性が示唆されている。しかし、大腸癌における RNF43 変異の臨床病理学的特徴や予後との関連については十分には解明されていない。【目的】右側大腸癌における RNF43 変異の臨床的意義を明らかにすること。【方法】2009 年 1 月から 2015 年 12 月の間に原発巣切除が施行された Stage I-IV の大腸癌 201 例を対象とした。大腸の局在は、盲腸・上行結腸・横行結腸を右側大腸、下行結腸・S 状結腸・直腸 S 状部・直腸を左側大腸と定義した。対象 201 例のうち右側大腸癌は 55 例、左側大腸癌は 146 例であった。がん遺伝子パネル検査 (415 遺伝子) を用いて RNF43 を含む遺伝子変異を検出した。そして、(1) RNF43 変異型の臨床病理学的特徴および予後に与える影響について解析した。(2) RNF43 変異型を右側大腸癌と左側大腸癌に分けて、その臨床病理学的特徴および予後を比較した。(3) The Cancer Genome Atlas (TCGA) の大腸癌コホート 489 例における右側大腸癌および左側大腸癌の RNF43 変異頻度、変異スペクトラムを比較した。【結果】(1) 201 例中 27 例 (13%) が RNF43 変異陽性であった。RNF43 変異 27 例中 12 例が右側大腸癌、15 例が左側大腸癌であった。RNF43 変異は年齢 (65 歳以上) ($P = 0.003$)、女性 ($P = 0.006$)、右側大腸癌 ($P = 0.039$)、静脈侵襲 ($P = 0.003$)、BRAF V600E 変異陽性 ($P < 0.001$)、MSI-H ($P < 0.001$) と有意な関連を認めた。多変量解析では、年齢 (65 歳以上) (オッズ比 = 3.04, $P = 0.042$)、静脈侵襲なし (オッズ比 = 0.18, $P = 0.002$)、BRAF V600E (オッズ比 = 45.68, $P < 0.001$) が RNF43 変異に関連していた。(2) RNF43 変異を有する右側大腸癌は、組織型 (低分化) ($P =$

0.008), リンパ管侵襲あり (P = 0.021), APC 野生型 (P = 0.003), BRAF V600E 変異陽性 (P < 0.001), MSI-H (P = 0.008), RNF43 ナンセンスまたはフレームシフト変異 (P < 0.001) と有意な関連を認めた. また, Stage IV 大腸癌で, RNF43 変異を有する右側大腸癌は, RNF43 野生型 (P = 0.007), RNF43 変異を有する左側大腸癌 (P = 0.023) と比較して有意に予後不良であった. (3) TCGA コホートにおいては, 489 例中 45 例 (9.2%) が RNF43 変異陽性であった. RNF43 変異 45 例中 39 例が右側大腸癌, 9 例が左側大腸癌であった. TCGA コホートにおいても, 右側大腸癌は RNF43 ナンセンスまたはフレームシフト変異と有意な関連を認めた (P = 0.042). 【考察】本研究は, 大腸癌の RNF43 変異と BRAF V600E 変異が有意に関連すること, RNF43 変異を有する右側大腸癌は有意に予後不良であることを示した. 右側大腸癌では, RNF43 ナンセンスまたはフレームシフト変異が多くみられ, Wnt 経路の負の調節因子である RNF43 蛋白が失活することによって Wnt 経路が恒常的に亢進している可能性がある. RNF43 変異を持つ右側大腸癌では, RNF43 変異による Wnt 経路の亢進と, BRAF V600E 変異による MAPK 経路の亢進が併存することによって, 生物学的悪性度および予後不良に寄与している可能性がある. したがって, RNF43 変異を有する右側大腸癌では, Wnt 経路を対象とした分子標的治療の適応になる可能性がある. 本研究は, 比較的少数例の検討であるという制限がある. 今後は, 多施設共同研究による多数例の解析から, RNF43 変異が右側大腸癌の予後に与える影響について更なる検討が望まれる. 【結語】右側大腸癌の RNF43 変異は BRAF V600E と関連した予後不良な分子サブタイプの一つである可能性が考えられる.

審査結果の要旨

右側大腸癌の前癌病変の一つである鋸歯状病変に, BRAF V600E 変異及び RNF43 変異が認められる. RNF43 蛋白質は, Frizzled 受容体を選択的にユビキチン化分解することにより, β カテニン経路を負に制御している. また, RNF43 蛋白質が失活することで Wnt シグナルが恒常的に活性化し, 右側大腸癌の生物学的悪性度に関連する. 本研究では, 右側大腸癌における RNF43 変異の臨床的意義を明らかにすることを目的とした. 2009 年 1 月から 2015 年 12 月の間に原発巣切除が施行された 201 例を対象とした. 右側大腸癌は 55 例, 左側大腸癌は 146 例であった. がん遺伝子パネル検査 (415 遺伝子) を用いて RNF43 を含む遺伝子変異を検出した. 201 例中 27 例 (13%) が RNF43 変異陽性であった. RNF43 変異 27 例中 12 例が右側大腸癌, 15 例が左側大腸癌であった. 多変量解析で, 年齢, 静脈侵襲なし, BRAF V600E が RNF43 変異に関連していた. Stage IV 大腸癌で, RNF43 変異を有する右側大腸癌は, RNF43 野生型, RNF43 変異を有する左側大腸癌と比較して有意に予後不良であった.

本研究で, 右側大腸癌の RNF43 変異は BRAF V600E と関連した予後不良な分子サブタイプの一つである可能性を示し, 学位論文として価値があると判断した.