

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)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 松本 瑛生

---

【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* 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  $\beta$  カテニン経路を負に制御している。また、*RNF43* 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、*RNF43* 変異の大腸癌における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。盲腸、上行結腸、横行結腸を右側大腸と定義した。また、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解析した。(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 111 例で、*RNF43* 変異型と野生型で全生存期間に有意な差は認めなかったが、*RNF43* 変異を有する右側大

## 【別紙 2】

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 *RNF43* 変異を持つ右側大腸癌の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り Stage I-III の症例数が少ないという制限がある。今後多施設共同研究により、*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。