

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	小柳 英人
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 868 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	SMAD4 alteration associates with invasive-front pathological markers and poor prognosis in colorectal cancer (大腸癌における SMAD4 遺伝子変異は、発育先進部の病理組織学的所見および予後と関連する)
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 教授 寺井 崇二 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景】TGF- β シグナル伝達経路は、癌細胞に対する増殖抑制に関与する。TGF- β シグナル伝達経路の中で、SMAD4 は細胞増殖を抑制することにより、発癌を抑制する機能を有している。そして SMAD4 の機能喪失は、膵癌や大腸癌等の固形癌において、発癌に関与すると共に、予後不良因子と報告されている。近年、次世代シーケンサーの登場により、発癌や薬物療法効果に関連する多くの遺伝子変異を効率よく同定することが可能となった。しかしながら、大腸癌における SMAD4 遺伝子変異の臨床病理学的特徴および臨床的意義は未だ十分に解析されていない。

【目的】大腸癌における SMAD4 遺伝子変異の臨床病理学的特徴について、特に発育先進部の病理所見に着目して解析し、大腸癌における SMAD4 遺伝子変異の臨床的意義を明らかにすること。

【方法】2007 年 1 月から 2015 年 12 月の間に、原発巣切除を施行した Stage I-IV 日本人大腸癌 201 例を対象とした。次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査 (415 遺伝子) を用いて、SMAD4 遺伝子変異を検出した。そして、1) 人種差による大腸癌 SMAD4 遺伝子変異の頻度の違い、2) SMAD4 変異型大腸癌の臨床病理学的特徴、特に発育先進部病理所見 (簇出、低分化胞巣、Crohn-like lymphoid reaction, Tumor-infiltrating lymphocytes) の特徴、3) SMAD4 遺伝子変異と SMAD4 蛋白質発現との関係、4) SMAD4 遺伝子変異が予後に与える影響、について解析した。【結果】201 例中、56 例 (28%) に SMAD4 遺伝子変異を認めた。海外の既報データ (The Cancer Genome Atlas) と比較して、日本人大腸癌では有意に多く SMAD4 遺伝子変異が認められた ($P < 0.01$)。SMAD4 遺伝子変異は T 因子、N 因子、M 因子とそれぞれ有意に関連していた ($P = 0.027$, $P = 0.037$, $P = 0.028$)。発育先進部の病理組織学的所見では、SMAD4 遺伝子変異は低分化胞巣 Grade3, Crohn-like lymphoid reaction なしと有意な関連を認めた ($P = 0.020$, $P = 0.004$)。一方 SMAD4 遺伝子変異は、組織型や脈管侵襲などの従来の病理組織学的所見とは有意な関連を認めなかった。SMAD4 遺伝子変異と他の遺伝子変異との関連を解析すると、SMAD4 遺伝子変異は SMAD2 遺伝子変異と有意な関連を認めた ($P < 0.001$)。SMAD4 遺伝子変異と SMAD4 蛋白質の発現の関係を解析すると、SMAD4 遺伝子変異は SMAD4 の発現低下と有意に関連していた ($P = 0.023$)。Stage I-III 大腸癌において、SMAD4 野生型大腸癌と SMAD4 変異型大腸癌の予後を比較すると、全生存率および無再発生存率において SMAD4 変異型大腸癌は有意に予後不良であった ($P = 0.047$, $P = 0.022$)。しか

し、Stage IV 大腸癌では、SMAD4 遺伝子変異は全生存率と有意な関連を認めなかった。【考察】本研究において、SMAD4 遺伝子変異は、海外の既報データと比較して高頻度に認められた。このことから、SMAD4 遺伝子変異は、日本人の大腸癌において重要な遺伝子変異である可能性が示唆された。SMAD4 遺伝子変異は、T 因子、N 因子、M 因子、とそれぞれ有意に関連しており、大腸癌の発育進展に関与している可能性が示唆された。また、SMAD4 遺伝子変異は発育先進部における低分化胞巣 Grade3、Crohn-like lymphoid reaction なしと有意に関連していた。このことから、SMAD4 変異型大腸癌は、発育先進部における悪性度、および宿主の免疫反応の抑制と関係し、その結果として予後不良な臨床経過を示す可能性が示唆された。【結論】大腸癌における SMAD4 遺伝子変異は、癌の悪性度を示す発育先進部の病理所見と関連し、特に Stage I-III における予後不良因子である。

審査結果の要旨

SMAD4 の機能喪失は、膵癌や大腸癌等の固形癌において発癌に関与すると共に予後不良因子とも報告されている。本研究は、大腸癌における SMAD4 遺伝子変異の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。Stage I-IV 日本人大腸癌 201 例を対象とし、次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査 (415 遺伝子) を用いて、SMAD4 遺伝子変異を検出した。201 例中、56 例 (28%) に SMAD4 遺伝子変異を認めた。海外の既報データと比較して、日本人大腸癌では有意に多く SMAD4 遺伝子変異が認められた ($P < 0.01$)。SMAD4 遺伝子変異は T 因子、N 因子、M 因子とそれぞれ有意に関連していた ($P = 0.027$, $P = 0.037$, $P = 0.028$)。発育先進部の病理組織学的所見では、SMAD4 遺伝子変異は低分化胞巣 Grade3、Crohn-like lymphoid reaction なしと有意な関連を認めた ($P = 0.020$, $P = 0.004$)。一方 SMAD4 遺伝子変異は、組織型や脈管侵襲などの従来の病理組織学的所見とは有意な関連を認めなかった。他の遺伝子変異との関連を解析すると、SMAD4 遺伝子変異は SMAD2 遺伝子変異と有意な関連を認めた ($P < 0.001$)。SMAD4 遺伝子変異は SMAD4 の発現低下と有意に関連していた ($P = 0.023$)。Stage I-III 大腸癌において、SMAD4 野生型大腸癌と SMAD4 変異型大腸癌の予後を比較すると、全生存率および無再発生存率において SMAD4 変異型大腸癌は有意に予後不良であった ($P = 0.047$, $P = 0.022$)。しかし、Stage IV 大腸癌では、SMAD4 遺伝子変異は全生存率と有意な関連を認めなかった。

以上のことから、本研究は、SMAD4 遺伝子変異は、日本人の大腸癌の発生に重要な遺伝子変異である可能性があり、大腸癌の発育進展に関与している可能性が示唆されたこと、発育先進部における悪性度、および宿主の免疫反応の抑制と関係し、その結果として予後不良な臨床経過を示す可能性があることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。