

審査の結果の要旨

氏名 荒川敬一

本研究は同時性多発大腸癌の発癌経路の特徴を明らかにする目的に、第 1 章において多発大腸癌症例の臨床病理学的因子と予後の解析を、第 2 章において多発大腸癌組織の分子遺伝学的解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 第 1 章において、92 症例の多発大腸癌症例と 1203 症例の単発大腸癌症例の臨床病理学的因子を比較した結果では、多発大腸癌症例が単発癌症例より病理組織の分化度において低分化・粘液癌の症例数が多く、腫瘍径が 50 mm 以上の症例が多かった。生存率の単変量解析の結果、全生存率については両群間において有意差を認めなかったが、無再発生存率については単発大腸癌症例に対し多発大腸癌症例において有意に予後不良であった。生存率の多変量解析の結果、全生存率については多発大腸癌は予後因子とはならなかったが、無再発生存率については多発大腸癌は独立した予後不良因子であることが示された。

2. 第 2 章において、59 症例 (130 検体) の多発大腸癌の手術検体から採取した組織を用いて各病変の MSI-H、*KRAS* 変異、*BRAF* 変異、p53 陽性、 β -catenin 陽性の頻度を測定し、同一症例内の第一・第二癌の比較を行った。その結果、同一症例内の病変間において、*KRAS*、p53 の相関は認めず、MSI、*BRAF*、 β -catenin の弱い相関は認めるものの一致度が低いことが示された。特に同一症例内の病変間で *KRAS*・*BRAF* の分子サブタイプが異なる症例は多発大腸癌症例の 50.8%であることが示された。また、MSI-H 病変を含む多発大腸癌症例は 15.3%に認めた。同一症例内の病変間でともに MSI-H を示す症例は少なく、MSI-H 病変の多くは *MLH1* のメチル化が原因となっていることが示された。

以上の結果から、多発大腸癌において同一症例内で各病変は独立した分子遺伝学的経路で発生してきており、多くは別個に発生してきた腫瘍である可能性が高いことが示唆された。本研究は多発大腸癌の分子遺伝学的研究に新たな知見を与えるものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。