

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 一仁

本研究は、ベセスダパネルでも Promega 社のパネルでも共通して用いられている一塩基反復配列マーカである BAT25 および BAT26 が MSI を呈した 149 の厳密な MSI-H 大腸腫瘍の網羅的解析を行い、MSI-H 大腸腫瘍のサブタイプ分類、免疫学的検討、治療標的、予後について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. *MLH1* メチル化の有無を分類の軸に用い、MSI-H 大腸腫瘍はリンチ症候群(LS)、主としてミスマッチ修復遺伝子の体細胞変異があるリンチ様(LL)、*MLH1* の発現がエピジェネティックに抑制されている(MM)群に分類された。MM 群が LS/LL 群よりも再発後の予後が不良であり、MM 群では LS/LL 群よりも、挿入・欠失変異が多く、*BRAF* と *RNF43* の変異は頻発し、*KRAS*, *APC*, *TCF7L2* の変異は低頻度であった。
2. 全エクソン解析の結果、MSI-H 大腸腫瘍の 21%に免疫関連遺伝子の機能喪失型変異が見られたため、同遺伝子変異に着目して CD8 の免疫組織化学的評価を行い、同遺伝子変異型の MSI-H 大腸癌では、同遺伝子野生型の MSI-H 大腸癌よりも腫瘍浸潤 CD8 陽性細胞数が少ないことが観察された。
3. 本研究対象の全 MSI-H 大腸癌の 10% (11/111)、*KRAS/BRAF* ドライバ変異のない MM MSI-H 大腸癌では 58% (11/19)と高頻度に認められ、*BRAF* 阻害剤を除く各キナーゼ阻害薬が特異的に融合キナーゼの形質転換能を抑制することを明らかにした。

以上、本論文は MSI-H 大腸腫瘍の網羅的解析から、全大腸癌の 2%未満と言われている治療標的となり得る融合キナーゼが、*KRAS/BRAF* ドライバ変異のない MM MSI-H 大腸癌に集約されていることを明らかにした。本研究は、これまで大腸癌ではほとんど臨床に生かされていなかった融合キナーゼの治療標的としての臨床応用に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するもの と考えられる。