

氏名・(本籍)	金子 恵菜実 (新潟県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1057 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	MLH1 promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas. (DNA ミスマッチ修復機能障害を伴う子宮内膜癌において、MLH1 プロモーター領域の高メチル化はより不良な予後を予見する)
論文審査委員	(主査) 柴田 浩行 教授 (副査) 羽瀧 友則 教授 大森 泰文 教授

学位論文内容要旨

論文題目 *MLH1* promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas.

(論文題目の和訳) DNA ミスマッチ修復機能障害を伴う子宮内膜癌において、*MLH1* プロモーター領域の高メチル化はより不良な予後を予見する

申請者氏名 金子恵菜実

研究目的

DNA ミスマッチ修復障害 (mismatch repair deficiency: MMR-D) 癌に対する抗 PD-1 抗体の高い抗腫瘍効果が報告され、MMR-D は発癌機序として注目されている。子宮内膜癌 (endometrial carcinoma: EC) の 20-30% は MMR-D を呈するが、その過半は *MLH1* プロモーター領域の高メチル化 (*MLH1* promoter hypermethylation: MLH1-PHM) に起因する。*MLH1*-PHM EC は Lynch 症候群 (Lynch syndrome: LS) の分子学的スクリーニングに伴い分類されるが、その詳細はごく少ない。*MLH1*-PHM EC の臨床的特徴を明らかにし、その臨床的取扱いについて考察することが本研究の目的である。

研究方法

2003~2018 年に本学附属病院で診療した 527 例の EC を対象に MMR 蛋白 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) の免疫組織染色を施行し、MLH1 and/or PMS2 欠損例には *MLH1* メチル化解析を追加した。MMR 蛋白欠損を認めない例を「MMR-proficient」とした。MMR 蛋白欠損を認めた MMR-D EC のうち、*MLH1*-PHM を伴う MLH1/PMS2 欠損例を「met-EC」、その他の MMR 蛋白欠損例と *MLH1*-PHM を伴わない MLH1/PMS2 欠損例を合わせて「suspected-LS」と分類した。3 群の臨床的特徴と全生存期間 (overall survival: OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) を統計学的に比較・検討した。

研究成績

各群の割合は、「MMR-proficient」が 419 例 (79.5%)、「Suspected-LS」が 65 例 (12.3%)、「met-EC」が 43 例 (8.2%) であった。「met-EC」は他群より有意に Grade I 腫瘍の割合が低く (37.5%)、進行期 III/IV 期の割合が高かった (37.2%)。

「suspected-LS」の大腸癌既往歴保有率と大腸癌家族歴保有率は他群より有意に高かった。MMR-D 例の OS と PFS は「MMR-proficient」に比べ有意に良好であったが、その中で「met-EC」の OS と PFS は「suspected-LS」より有意に不良であった。

結論

MMR-D EC において、「met-EC」は「suspected-LS」に比べ予後不良なサブグループであった。「met-EC」は pembrolizumab の主な適応対象と想定されるが、その臨床的感受性は個別に検証されてゆくべきである。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：柴田 浩行

申請者：金子 恵菜実

論文題名：英文 *MLH1* promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch deficiency endometrial carcinomas
(和訳) DNA ミスマッチ修復機能障害を伴う子宮内膜癌において、*MLH1* プロモーター領域の高メチル化はより不良な予後を予見する

要旨

ミスマッチ修復機能が欠損する (MMR-D) は子宮内膜癌 (EC) の約 20-30% に認められ、しばしば *MLH1* プロモーター領域の高メチル化 (*MLH1-PHM*) によって生じる。*MLH1-PHM* はリンチ症候群 (LS) のスクリーニングで調べられるが、EC での報告は少ない。本研究では *MLH1-PHM* を呈する EC の臨床的特徴を解析した。2003 年から 2018 年に秋田大学医学部附属病院で治療された 527 例の EC について *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* の免疫染色を行った。*MLH1* と *PMS2* の消失例では *MLH1* プロモーターの解析を追加し、EC を 3 つに分類した：MMR 蛋白質が存在する”MMR-proficient”、*MLH1/PMS2* の喪失し、*MLH1-PHM* を呈する”met-EC”、その他の MMR 蛋白質の消失、または *MLH1-PHM* のない *MLH1/PMS2* の消失例を”suspected-LS”とした。長期予後を含む臨床的特徴を解析した。419 例 (79.5%) が”MMR-proficient”、65 例 (12.3%) が”suspected-LS”、43 例 (8.2%) が”met-EC”に分類された。”met-EC”では他のグループに比して、Grade 1 腫瘍の割合が有意に低く (37.5%)、Stage III/IV 腫瘍の割合が有意に高かった (37.2%)。全生存期間と無増悪生存期間は”met-EC”が”suspected-LS”よりも有意に悪かった。”met-EC”は”suspected-LS”よりも予後が悪く、抗 PD-1 抗体の主たる対象となる可能性について個別に調査する必要があると思われた。

1) 斬新さ

2003 年から 2018 年という長期間にかけて、527 症例という非常に多数の子宮内膜癌のミスマッチ修復関連蛋白質の発現を調べたという点は他に類例がなく、斬新な研究である。

2) 重要性

「*MLH1/PMS2* の喪失、または *MLH1* プロモーター領域の高メチル化群」が「ミスマッチ修復欠損の無い群」や「その他のミスマッチ修復関連蛋白質の発現がない群」よりも全生存期間と無増悪生存期間が有意に悪かったという知見は非常に重要な臨床的意義を持つ。その詳細な解析は今後の検討に期待したい。また、免疫チェックポイント阻害剤の介入の有無による影響を解析すれば、さらに興味深い結果が得られるものと期待される。

3) 研究方法の正確性

分子腫瘍病理学的手法に従って、ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色や *MLH1* のプロモーターメチル化解析が行われた。臨床データは解析ソフトを用いて統計学的に行われた。本研究は臨床検体を用いたものであり、秋田大学の研究倫理委員会の承認を得て、参加者から文書同意を得ており、倫理的にも問題はないと思われる。さらに、3 名の外部査読を経て、*Journal of Gynecologic Oncology* にアクセプトされている。研究方法の正確性について第三者的な検証もクリアしている。

4) 表現の明瞭さ

論文では背景、方法、結果、結論が簡潔に述べられており、その表現は明瞭である。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。