

## モンスール・マヒナ 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Endometrial cancer with a *POLE* mutation progresses frequently through the type I pathway despite its high-grade endometrioid morphology: A cohort study at a single institution in Japan

(日本人における *POLE* 変異子宮内膜癌の臨床病理学的解析: 単施設におけるコホート研究)

*POLE* 遺伝子は、DNA 複製や修復に関与する蛋白複合体の一つである DNA ポリメラーゼ  $\epsilon$  をコードし、*POLE* 遺伝子に変異を認める子宮内膜癌は予後が良好であることが報告されている。The Cancer Genome Atlas (TCGA) による子宮内膜癌の分子遺伝学的分類でも *POLE* 型をサブタイプのひとつとして提唱している。しかしながら、日本人における *POLE* 変異子宮内膜癌の頻度やその変異部位についての報告は少なく、未知な部分が多い。今回申請者は日本人の子宮内膜癌における *POLE* 変異の頻度ならびに変異部位を明らかにし、病理学的因子との関連を検討した。

熊本大学で切除された子宮内膜癌 127 例のパラフィンブロックより DNA を抽出し、Sanger sequencing を用いて *POLE* 遺伝子の Exons 9-14 の変異を評価した。また、前癌病変である子宮内膜異型増殖症 (Atypical Endometrial Hyperplasia; AEH) の遺伝子変異も評価した。*POLE* 変異症例では CD8 陽性リンパ球、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、p53 の発現を免疫染色で評価した。

その結果、5 例 (3.9%) で *POLE* 変異を認めた。5 例全例で組織型は低分化であった。p. S459F 変異が 2 例、p. P441P 変異が 3 例であった。p. P441P はこれまでにほとんど報告の無い変異であったが、*POLE* pathogenic scores が高値であり、病的意義のある *POLE* 変異であることが示唆された。*POLE* 変異のある症例では、CD8 陽性リンパ球の浸潤が多く認められた。また、同症例の AEH では癌部と同様の *POLE* 変異を認め、癌部と AEH 両方でエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターが陽性であった。2 例で p53 の高発現を認めた。

日本人の子宮内膜癌の *POLE* 変異は欧米人の変異頻度より低く、特有の遺伝子変異部位も異なっていることが明らかにされた。発癌過程を病理学的に検討し、*POLE* 変異は前癌病変から認め、エストロゲン依存性と考えられてきたタイプ I の発がん性格を持つものの、タイプ I のなかでも低分化の類内膜癌であることが示唆された。

審査では、① *POLE* mutation と子宮内膜癌 type 1, type 2 分類との関係、② p53 の over expression は wild type か mutant type か? ③ *POLE* mutation は loss of function か gain of function か? ④ *POLE* mutation, P441P variant はアジア人以外の他の人種にもみられるか、また他疾患の原因になるか? ⑤ TCGA の data でも P441P mutation は含まれているか? ⑥ 方法論に関して、microdissection は必要か? ⑦ *POLE* mutation は AEH または carcinoma のどの段階で発生するか? ⑧ 抄録の *POLE* mutation と *POLE* variant は異なった意味として使い分けているか? ⑨ *POLE* mutation は予後や臨床的面で有用なバイオマーカーとなり得るか? ⑩ 本研究の limitation として、「サンプルサイズが小さいこと、一施設のデータであること」を挙げているが具体的に説明してほしい ⑪ P441P 変異と S459F 変異では癌化促進に対する影響が異なるか? ⑫ 今回の知見を将来臨床にどのように応用するか? など、さまざまな質疑応答がなされたが、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究では、*POLE* 変異が子宮内膜癌の診断や治療の個別化のバイオマーカーとして極めて有用である可能性が示唆され、学術的意義ならびに社会的意義が大きいと考えられた点で学位に相当すると評価された。

審査委員長 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫