

## 審査の結果の要旨

氏名 細川 さつき

本研究では子宮体癌におけるゲノム不安定性の全体像とその意義を明らかにするため、SNP タイピングアレイを用いて染色体コピー数を高解像度に解析した。染色体増加領域、ホモ欠失領域 (HD)、ヘテロ接合性の消失 (LOH)、Uniparental Disomy (UPD) をもとに、染色体不安定性 (Chromosomal Instability: CIN) の全貌を明らかにし、さらにマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability: MSI) との関連性も検証し、下記の結果を得ている。

1. 染色体増加は 14 例、LOH は 16 例、ホモ欠失領域は 2 例 4 ヶ所、UPD 領域は 10 例 32 ヶ所に存在しており、SNP タイピングアレイがこれらの異常の同定に極めて有効であり、子宮体癌における HD、UPD の存在の重要性が明らかとなった。
2. *PTEN* 遺伝子については、従来の変異や LOH に加え、UPD の頻度も高く (16%)、HD 例も存在しており、子宮体癌における重要性がさらに明らかとなった。また、*CDKN2A (p16INK4a)* および *CDKN2B (p15INK4b)*、NF1 といった癌抑制遺伝子についても、HD や UPD が存在することが明らかとなった。
3. 症例によって染色体コピー数変化を示す部位の個数が大きく異なることが明らかとなった。コピー数変化が 5 ヶ所以上で生じている症例 (CIN-Extensive) が 7 例 (28%)、1-4 ヶ所で生じている症例が 14 例 (56%) (CIN-Intermediate)、いずれの部位でも生じていない症例 (CIN-Negative) が 4 例 (16%) という結果が得られた。
4. 5 つのマーカーのうち 2 つ以上でマイクロサテライト不安定性を認める MSI-High (MSI-H) が 10 例 (40%)、いずれも不安定性を認めない Microsatellite Stable (MSS) が 15 例 (60%) であり、再発・死亡例はすべて MSS であった。
5. CIN-Extensive では MSI-H が 14% のみであるのに対し、CIN-Negative では MSI-H が 75% と高頻度であった。CIN の程度の進行とともに、MSI の頻度が減少する傾向がみられた。
6. Kaplan Meier 法を用いて生存曲線の比較検討を行ったところ、臨床進行期 III/IV 期 ( $p=0.023$ )、組織学的分化度 G2/G3 ( $p=0.046$ ) とともに、CIN-Extensive は有意に予後不良であった ( $p=0.0027$ )。Cox 比例ハザードを用いた多変量解析を行ったところ、CIN-Extensive のみが独立した予後不良因子であった。

以上、本論文では SNP タイピングアレイを用いることで、子宮体癌において、染色体増加領域、LOH 領域に加え、HD や UPD も数多く存在することを明らかとし、また、ゲノム不安定性における CIN、MSI の意義についても新たな知見を提唱した。本研究は、子宮体癌の病態解明に大きく寄与するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。