

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2134 号

WNT Pathway Gene Mutations Are Associated With the Presence of Dysplasia in Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps

(WNT 経路関連遺伝子の変異は大腸 SSA/P において dysplasia の出現に関連する)

橋本 大輝 (はしもと たいき)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、大腸癌への進展過程の端緒と考えられる Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) with dysplasia について、臨床病理学的・分子病理学的検討を行い、SSA/P with dysplasia には WNT 経路遺伝子の変異が高頻度で認められることを示したものである。

大腸鋸歯状病変の 1 つである SSA/P は、SSA/P with dysplasia を経て大腸癌に進展すると考えられている。SSA/P with dysplasia では、 β -catenin の核集積が認められることから、WNT 経路の活性化が起きていると考えられてきたが、その機序は不明であった。本論文では、SSA/P with dysplasia を対象に WNT 関連遺伝子の解析を行い、RNF43 変異や APC 変異による WNT 経路の活性化が高頻度に起きていることを明らかにした。更に、同病変は MLH1 発現の有無により臨床病理学的特徴および RNF43 変異スペクトラムの違いが見られることを示し、SSA/P からミスマッチ修復異常を伴う大腸癌および同異常を伴わない大腸癌への進展経路が腫瘍発生の早期に規定されていることを提唱した。以上より、本研究は鋸歯状経路由来大腸癌の発生メカニズムの解明につながり、前癌病変に対する適切なサーベイランスの立案に役立つものである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。