

氏名	原賀 光
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第682号
学位授与年月日	令和8年3月19日
審査委員	主査 教授 田村 研治
	副査 教授 宮城 聡
	副査 教授 深見 達弥

## 論文審査の結果の要旨

脱分化型子宮体がん(DDEC)は、1~2%の希少フラクションであり、高分化がんと未分化がんが混在する。研究目的は、日本人におけるDDECのゲノム異常、及び、未分化移行の原因となる遺伝子を明らかにすること、個々のゲノム異常をふまえた薬物療法について想起することである。DDEC18例を用い、同時期に診断された子宮体がん255例を対照とした。11種類の特異抗体を用いた免疫組織染色や、p53解析。一部の症例ではWhole-exome sequenceを用いたPOLE, ARID1A変異, HRD(相同組み換え修復欠損), MSI (高度マイクロサテライト不安定性), TMB解析などを施行した。頻度は約2%であった。他組織型と比較し進行病期、筋層・リンパ脈管浸潤、リンパ節転移と相間した。5年無増悪生存率は40%、5年生存率は30%と予後不良であった。高分化部位と未分化部位との比較では、複数の上皮系マーカーの欠損、p53変異、あるいはdMMRの増加傾向を認めたが、未分化移行の原因遺伝子異常を特定できなかった。対象中に、TCGA分類における①Copy number high、②MSI-high、③POLE mutantの特徴的な3症例を同定し、それぞれ①HRD陽性, PIK3CA増幅、②MSI-high, ARID1A変異、③ARID1A変異, TMB-highを伴っていた。DDECは個々のゲノム異常に従い、免疫チェックポイント阻害薬や、PARP阻害薬などを組み合わせた治療(DUO-E)の有用性が示唆された。