




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏名	ZAHAN UMME FARZANA	
学位論文名	A Comparative Analysis of Usual- and Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma in a Japanese Population Reveals Distinct Clinicopathological and Molecular Features with Prognostic and Therapeutic Insights		
学位論文審査委員	主査	川畑 茂	
	副査	管野 貴浩	
	副査	桑子 賢一郎	

論文審査の結果の要旨

胃型子宮頸部腺癌 (GCA: Gastric-type cervical adenocarcinoma) は、子宮頸部腺癌の中でも稀であるが、極めて悪性度の高いサブタイプである。その臨床的重要性にもかかわらず、発癌分子機構および治療標的は十分に解明されていない。本研究では、日本人集団におけるGCAと通常型子宮頸部腺癌 (UCA: Usual-type cervical adenocarcinoma) の臨床病理学的、免疫組織化学的、および分子プロファイルと比較し、予後および治療に関連するバイオマーカーを探索することを目的とした。

110例の子宮頸部腺癌症例 (GCA 16例、UCA 94例) を対象に、臨床病理学的特徴を後方視的に解析した。また複数の免疫組織化学マーカーの発現を評価した。さらに、サンガーシーケンシングにてKRAS、PIK3CA、およびBRAF遺伝子変異を同定すると共に、Kaplan-Meier法およびCox回帰分析を用いて生存との関連を評価した。

GCAはUCAと比較して、リンパ節転移、FIGO進行期、再発率などにおいて予後不良な特性を示した。ARID1B高発現はGCAの一部症例において認められ、無増悪生存期間および全生存期間の不良と関連していた。さらに、PD-L1発現はGCAで高頻度に認められ、予後不良因子と関連していた。一方、UCA症例では強いp16発現が認められ、HPV関連発癌が想定された。KRASおよびPIK3CA変異は両サブタイプに認められたが、BRAF変異はGCAのみに認められた。以上より、両サブタイプが異なる臨床的および分子プロファイルを有することが明らかとなった。また、ARID1BおよびPD-L1がGCAにおける予後予測および治療標的バイオマーカーとして有用である可能性を示唆するとともに、サブタイプ特異的治療戦略の重要性が示された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者はGCAの発癌分子機構・治療標的が十分に解明されていないという問題に対して、予後・治療に関連するバイオマーカーを探索することを課題とし研究に取り組んだ。審査会での質疑応答から、今後のindependent researcherとしての実力が十分に備わっていると考えられ、学位授与に値すると判断した。(主査: 川畑 茂)

本研究は、UCAとGCAを日本人症例で比較し、GCAにおけるARID1BやPD-L1の発現と予後不良との関連を示した臨床的意義の高い成果である。分子・免疫学的視点から治療応用への可能性も示しており、また関連周辺知識も豊富であることから、学位授与に値すると判断する。(副査: 管野 貴浩)

申請者は、通常型子宮頸部腺癌 (UCA) および胃型子宮頸部腺癌 (GCA) の日本人患者において病態進行や遺伝子発現などを評価し、GCAのバイオマーカー候補を発見した。本研究成果は臨床応用につながる重要な知見であり、また、申請者は関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。(副査: 桑子 賢一郎)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。