

氏 名	松原 亜季子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第 400号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	Frequent GNAS and KRAS mutations pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum  (胃・十二指腸の幽門腺腺種に高度の GNAS、KRAS 変異を認める)
審査委員	主査 教授 安藤 朗 副査 教授 杉原 洋行 副査 教授 藤山 佳秀

## 論文内容要旨

※整理番号	404	(ふりがな) 氏名	まつばら あきこ 松原 亜季子
学位論文題目	Frequent <i>GNAS</i> and <i>KRAS</i> mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum (胃・十二指腸の幽門腺腺腫に高頻度の <i>GNAS</i> , <i>KRAS</i> 変異を認める)		
【研究の目的】			
<p>2010年に改訂された消化管腫瘍のWHO分類第4版において、胃腺腫は腸型腺腫と胃型腺腫の二つに大別されている。そのうち胃型腺腫はさらに foveolar-type adenoma と幽門腺腺腫に細分されている。</p> <p>Foveolar-type adenoma は欧米で以前より胃型腺腫として知られていた病変で、PAS陽性の粘液を持つ腺窩上皮に類似した腫瘍細胞からなる。日本の胃癌取扱い規約に従うと高分化腺癌と診断される腫瘍で、免疫組織学的には MUC5AC 陽性、MUC6, MUC2, CD10 陰性を示す。十二指腸での報告例はない。</p> <p>幽門腺腺腫は日本及びドイツで1990年代から報告されてきた稀な腫瘍で、最近になって欧米でも認知されるようになった。類円形の核と淡明な好酸性の細胞質を持つ幽門腺に類似した腫瘍細胞が嚢胞状あるいは密な小腺管構造を形成しながら増殖する。悪化例の報告も多い。日本の胃癌取扱い規約でも胃型腺腫と記載されている腫瘍であり、免疫組織学的には MUC5AC, MUC6 陽性、MUC2, CD10 陰性を示す。また、十二指腸にも認められる。</p> <p>2種類の胃型腺腫は組織学的、免疫組織学的には異なる疾患概念であるが、分子生物学的な違いは検索されておらず、不明なままである。特に幽門腺腺腫の遺伝子変異の検索はほとんど行われていない。今回、幽門腺腺腫を含む胃・十二指腸の腫瘍性病変に対して <i>GNAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>CTNNB1</i> (<math>\beta</math>-catenin) の遺伝子変異を検索した。</p>			
【方法】			
<p>国立がん研究センター中央病院にて1999年から2012年までの間に施行された生検・内視鏡的切除・手術例を検索し、胃腺腫80例(幽門腺腺腫23例、foveolar-type adenoma 23例、腸型腺腫34例)、胃癌71例、乳頭部を除いた十二指腸腺腫32例(幽門腺腺腫12例、腸型腺腫20例)の合計183例を得た。これらにおいて <i>GNAS</i>, <i>KRAS</i>, <i>BRAF</i>, <i>CTNNB1</i> の遺伝子変異を検索し、さらにマイクロサテライト不安定性の有無を検索するためにミスマッチ修復タンパク(MSH1, PMS2, MSH2, MSH6)の免疫染色を施行した。</p>			
【結果】			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

幽門腺腫 22 例 (68%; 胃 11 例、十二指腸 11 例) で *GNAS* 変異を認めた。また、*KRAS* 変異を幽門腺腫 14 例 (41%; 胃 9 例、十二指腸 5 例)、*foveolar-type adenoma* 2 例 (9%)、腸型腺腫 5 例 (9%; 胃 1 例、十二指腸 4 例)、胃癌 1 例 (1%) で認めた。*CTNNA1* 変異を胃の腸型腺腫 2 例 (6%) で認めた。*BRAF* 変異は認められなかった。また、幽門腺腫において *KRAS* 変異を認めた症例の 93% に *GNAS* 変異を認めた。

マイクロサテライト不安定性は幽門腺腫 1 例 (4%; 胃)、*foveolar-type adenoma* 13 例 (52%)、腸型腺腫 1 例 (2%; 胃)、胃癌 5 例 (7%) に認められた。

## 【考察】

*GNAS* 変異が幽門腺腫で高頻度に認められたが、*foveolar-type adenoma* や腸型腺腫、胃癌で変異は認められなかった。以上より、*GNAS* 変異は胃・十二指腸の幽門腺腫に特徴的であり、遺伝学的にも他の腺腫と独立した疾患概念であるといえる。

*GNAS* は stimulatory G-protein の  $\alpha$  サブユニットをコードしている癌遺伝子で、染色体 20 番長腕に存在している。Stimulatory G-protein は 7 回膜貫通型タンパクで、リガンドによる刺激を受け、アデニル酸シクラーゼを活性化させることで cAMP の濃度を上昇させる機能を有している。*GNAS* 変異によってリガンドの有無にかかわらずアデニル酸シクラーゼが活性化し続け、その結果 cAMP の濃度が持続的に上昇することが知られている。*GNAS* は McCune-Albright 症候群の原因遺伝子であり、下垂体腺腫や甲状腺腫瘍、線維性骨異形成での変異が以前から報告されていた。最近になって膵臓の膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や大腸絨毛状腺腫での変異が報告されるようになったが、上部消化管腫瘍での報告はこれまでなされていなかった。

*KRAS* 変異は幽門腺腫で比較的多数認められたが、既報告どおり他の腺腫では低頻度であった。幽門腺腫の *KRAS* 変異陽性例は *GNAS* 変異を高頻度に伴っていた。*KRAS* 変異と *GNAS* 変異の同時発生は膵臓 IPMN や大腸絨毛状腺腫でも認められたこと、IPMN にて局所的に幽門腺分化を示した症例の報告があることから、*KRAS* と *GNAS* の持続的な活性化が消化器における特定の腫瘍の発生に関与しているとも考えられる。

幽門腺腫は強い異型を伴うことが多く、しばしば癌化することが知られている。このため、幽門腺腫由来の胃癌で *GNAS* 変異が認められると考えたが、胃癌に *GNAS* 変異は認められず、他の遺伝子変異も認められないか、あるいは低頻度であった。このため幽門腺腫から発生した胃癌は、胃癌全体のごく少数にとどまると考えられる。

ミスマッチ修復タンパクの欠損は *foveolar-type adenoma* で高頻度に認められたが、幽門腺腫では少数であった。腺窩上皮への分化を示す腫瘍でマイクロサテライト不安定性を示したとの報告があり、今回の結果とも合わせると、ミスマッチ修復遺伝子の欠損が *foveolar-type adenoma* の増殖において相対的に特異的な役割を果たすと推察される。胃癌でのミスマッチ修復タンパクの欠損は低頻度であった。ミスマッチ修復遺伝子の欠損は欧米からの報告では高頻度である一方でアジアからの報告は低頻度であるため、*H. pylori* 感染の頻度差など、病因がその背景に存在すると考えられる。

## 【結論】

胃及び十二指腸の幽門腺腫は組織学および免疫組織学的だけではなく、遺伝学的にも独立した疾患概念である。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	404	氏名	松原亜季子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>胃腺腫は腸型腺腫と胃型腺腫に大別され、胃型腺腫はさらに腺窩上皮型腺腫と幽門腺腺腫に細分される。2 種類の胃型腺腫 (腺窩上皮型腺腫と幽門腺腺腫) は組織学的、免疫組織学的に異なる疾患であることが報告されているが、分子生物学的相違についての検討はなされていない。本研究では、胃・十二指腸腺腫瘍 (腺腫、腺癌) における <i>GNAS</i>、<i>KRAS</i>、<i>BRAF</i>、<i>CTNNB1</i> (<math>\beta</math>-catenin) 遺伝子変異の有無を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 幽門腺腺腫 35 例中 22 例 (63%) [胃腺腫 23 例中 11 例、十二指腸腺腫 12 例中 11 例] に <i>GNAS</i> 遺伝子変異を認めた。</li> <li>2. <i>GNAS</i> 遺伝子変異は、腸型腺腫、腺窩上皮型腺腫、腺癌では認めなかった。</li> <li>3. 幽門腺腺腫 35 例中 14 例 (41%) [胃腺腫 23 例中 9 例、十二指腸腺腫 12 例中 5 例] に <i>KRAS</i> 遺伝子変異を認めた。</li> <li>4. 腸型腺腫の 9%、腺窩上皮型腺腫の 9%、腺癌の 1% に <i>KRAS</i> 遺伝子変異を認めたが、幽門腺腺腫と比較してその頻度は有意に低かった。</li> <li>5. <i>BRAF</i> 遺伝子変異はすべての検体で認めなかった。</li> <li>6. <i>CTNNB1</i> 遺伝子変異を胃の腸型腺腫 6% に認めた。</li> <li>7. ミスマッチ修復蛋白発現の欠損の頻度は、幽門腺腺腫、腸型腺腫と比較して腺窩上皮型腺腫において有意に高かった。</li> </ol> <p>本論文は、胃・十二指腸腺腫の遺伝学的背景について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 560 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 1 月 27 日)</p>			