

論文内容要旨

Research of various genetic pathways of colorectal cancers (大腸癌の様々な発癌経路に関する研究)

1. Clinicopathologic features of hyperplastic/serrated polyposis syndrome in Japan
(日本における鋸歯状腺腫症の臨床病理学的特徴)
Journal of Gastroenterology and Hepatology 28: 1693-1698, 2013.
2. Differences in *K-ras* and mitochondrial DNA mutations and microsatellite instability between colorectal cancers of Vietnamese and Japanese patients
(ベトナム人と日本人の大腸癌の遺伝子変化頻度の相違についての研究)
BMC Gastroenterology 14: 203, 2014.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(病院 内視鏡医学)

副指導教員：田妻 進 教授

(病院 総合診療医学)

実綿 倫宏

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

〔背景〕大腸癌の発生には様々な経路、機序が関与しており、現在まで① adenoma-carcinoma sequence, ② de novo pathway, ③ serrated pathway, ④ その他の経路が報告されている。近年, ③, ④の経路が明らかとなり, 注目を集めている。

〔目的〕① Serrated pathway による発癌のモデルケースとされる hyperplastic/serrated polyposis syndrome (HPS) の日本における臨床病理学的特徴を明らかにする。

② 若年性発症の多いベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴を明らかにする。

【検討1】日本における HPS の臨床病理学的特徴

〔背景〕HPS は, 大腸内に hyperplastic polyp または serrated adenoma が多発する症候群で, 大腸癌を高率に合併することが報告されている。しかし, わが国では症例報告が散見される程度で, これまで臨床病理学的特徴に関する報告はなされておらず, 疾患概念も十分には浸透していない。

〔目的〕わが国における HPS の臨床病理学的特徴を明らかにする。

〔方法〕2008年4月から2011年3月の間に, 当科およびその関連病院において大腸内視鏡検査を受けた者のうち, HPS の WHO criteria を満たす10例を対象とした。これら10例の年齢, 性別, 大腸ポリープの数, 大腸ポリープの最大径, 局在, 治療方法, 組織型, 大腸癌の合併の有無, 合致した診断基準の項目について検討した。

〔結果〕HPS 患者の平均年齢は58.3歳で, 6例(60%)が男性であった。いずれの症例も大腸癌の家族歴はなかった。4例(40%)で30個以上のポリープを全大腸に認めており, ポリープ最大径の平均値は19mmであった。3例(30%)で大腸癌の合併を認め, これらの症例は全て serrated adenoma からの発癌と病理的に診断された。10例のうち当科で診断された HPS 患者は8例であり, これまで計85病変(平均10.6病変/例)の内視鏡的摘除術を行った。その病理組織診断は sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) が31病変(36%), traditional serrated adenoma が7病変(8%), hyperplastic polyp が24病変(28%), tubular adenoma が23病変(27%)であった。

〔小括1〕HPS 患者は高率に大腸癌を合併しており, ポリープは病理組織学的には SSA/P が高頻度であった。HPS は大腸癌発癌のリスクが高いと考えられるため, その疾患概念の普及, また, HPS 患者に関しては注意深い経過観察が必要と思われた。

【検討 2】 ベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴

〔背景〕ベトナムでは若年性大腸癌の割合が高いと報告されている。しかし、その発癌経路、遺伝子変異に関する検討はこれまで全くなされていない。

〔目的〕ベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴を、日本人大腸癌との比較を通して、明らかにする。

〔対象と方法〕対象はベトナム人大腸 SM 以深癌 60 例と当院で診断した大腸 SM 以深癌 233 例である。それぞれの手術標本のパラフィン切片から DNA を抽出し、PCR-SSCP 解析によって *K-ras* 変異を、microsatellite assay によって high-frequency microsatellite instability (MSI-H) と mitochondrial DNA (mtDNA) 変異について解析した。また、これら遺伝子変化と臨床病理学的特徴の関係についても検討を行った。

〔結果〕*K-ras* 変異、MSI-H、mtDNA 変異のいずれも、ベトナム人大腸癌は、日本人大腸癌に比較し、有意に高率であった (ベトナム vs 日本、*K-ras* 変異: 33% [8/24] vs 11% [5/45], $p=0.048$; MSI-H: 22% [6/27] vs 8% [10/130], $p=0.030$; mtDNA 変異: 43% [19/44] vs 9% [11/133], $p<0.001$)。いずれの解析対象でも、ベトナム人大腸癌で年齢が有意に若く、低分化型の大腸癌が多い結果であったが、遺伝子変化を認めた群と認めなかった群で年齢、性別、腫瘍局在、腫瘍の深達度に有意差を認めなかった。

〔考察〕ベトナム人大腸癌において遺伝子変化が多い原因として、人種の差、食事を含めた習慣などが考えられるが、ベトナム戦争時の大規模な枯葉剤散布も関与している可能性も考えられる。

〔小括 2〕ベトナム人大腸癌は、日本人大腸癌と比較し、有意に高率に遺伝子変化を有しており、両者の発癌経路に違いがあることが示唆された。