

## 論文内容要旨

The features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma – early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes –

(早期大腸鋸歯状腺癌の特徴 –分子生物学的検討を含めて–)

1) Clinicopathologic and endoscopic features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma

(早期大腸鋸歯状腺癌の臨床病理学および内視鏡的特徴)

BMC Gastroenterology, 17: 158, 2017.

2) Early-stage serrated adenocarcinomas are divided into several molecularly distinct subtypes

(早期大腸鋸歯状腺癌の遺伝子学的検討 –免疫染色, MSI, DNA sequence を用いて–)

PLoS One, 14: e0211477, 2019.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(医系科学研究科 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 准教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

平野 大樹

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

大腸鋸歯状腺癌 (SAC) は serrated pathway の最終段階と考えられ、その形態学的特徴の報告はあるが、明確な診断基準は確立されていない。Serrated pathway では良性鋸歯状腺腫を経て癌化すると考えられているが、その早期病変の臨床病理学的特徴は十分に認識されていない。また近年、疾患の発症および予後を解析するためにゲノムワイドで包括的な解析が広く用いられており、serrated pathway に関連する大腸癌は予後不良を示した。

## 【目的】

早期 SAC の臨床病理学的特徴と内視鏡的特徴 (Study 1) および分子生物学的特徴 (Study 2) を明らかにすることを目的とした。

## 【対象と方法】

Study 1: 2009年1月～2016年1月の間に広島大学病院にて治療し、病理学的に早期 SAC と診断した 40 例を対象とした。癌上皮に鋸歯状構造を伴う群 (A 群 N=17) と伴わない群 (B 群 N=23) に分類し、それぞれの臨床病理学的特徴と内視鏡的特徴について比較検討した。さらに癌に隣接する組織型を TSA (Traditional serrated adenoma), SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp), 分類不能の鋸歯状病変, 非鋸歯状病変型の 4 群に分類し、臨床病理学的特徴について比較検討した。

Study 2: 2009年1月～2016年1月の間に広島大学病院にて治療を施行し、病理学的に早期 SAC と診断された症例のうち、検討に必要な DNA 量が抽出可能であった 24 例を対象とした。

以前に報告された大腸癌の分類方法 (CDX2, HTR2B, FRMD6, ZEB1 の免疫染色および MSI 分析) によって 3 群 (CCS1: CDX2 positive, HTR2B negative, FRMD6 negative, ZEB1 negative, and MSS/MSI-L, CCS2: MSI-H, and CCS3: CDX2 negative, HTR2B positive, FRMD6 positive, ZEB1 positive, and MSS/MSI-L) に分類し、各群での臨床病理学的特徴および Next Generation Sequencer による 15 癌関連遺伝子 (NRAS, FOXL2, PIK3CA, PDGFRA, KIT, EGFR, MET, RET, KRAS, AKT1, TP53, ERBB2, BRAF, GNA11, GNQ) の変異数およびパターンについて検討した。

## 【結果】

Study 1: 臨床病理学的特徴を比較した検討では、A 群は B 群より平均腫瘍径が小さく (27.6 mm vs. 43.1 mm), T1 癌の割合が高かった (71% vs. 13%)。内視鏡所見の特徴としては、A 群は B 群より正色調 (47% vs. 17%), NBI JNET 分類 Type 3 (18% vs. 0%), V 型 pit pattern (70% vs. 39%) を呈する割合が高かった。また B 群は A 群より IV 型 pit pattern を呈する割合が高

かった (44% vs. 12%)。4 群間の比較では, SSA/P 型は全例 (5/5) が近位結腸に局在し, TSA 型 (7/27) と比較して有意差を認めた。腫瘍径は, TSA 型 (42.6 mm) は SSA/P 型 (17.2mm), 非鋸歯状病変型 (18.3mm) に比較し, 有意に大きかった。T1 癌の割合は, TSA 型 (11%) は他の型に比較して有意に低かった。

Study 2: 早期 SAC 24 例は CCS1: 14 例, CCS2: 5 例, CCS3: 5 例に分類され, serrated adenoma に関連するとされた CCS3 は 5 例のみであった。臨床病理学的検討について, T1 癌は 12 例 (CCS1: 3/14, CCS2: 4/5, CCS3: 5/5) に認め, CCS3 は CCS1 よりも有意に高かった ( $p=0.0048$ )。Ki67LI は, CCS3 ( $83.0\pm 5.8\%$ ) は CCS1 ( $65.4\pm 4.0\%$ ) より高い傾向であった ( $p=0.031$ )。癌部の鋸歯状構造については, CCS3 (5/5) は CCS1 (3/14) より有意に高く ( $p=0.0048$ ), CCS2 (4/5) は CCS1 (3/14) より高い傾向であった ( $p=0.038$ )。遺伝子学的検討では, 癌に隣接する良性鋸歯状病変を 20 例に認め, そのうち 18 例で BRAF/KRAS 変異を認めた。15 癌関連遺伝子変異の蓄積を検討したところ, CCS2 は CCS1 または CCS3 よりも有意に変異数が多かった。癌部との比較では KRAS/BRAF 変異の蓄積に関して, CCS3 (80.0%) は CCS1 (21.4%) よりも有意に多かった ( $p=0.038$ )。

#### 【結論】

癌部に鋸歯状構造を伴う早期 SAC は悪性度が高い可能性があることが示唆された。また早期 SAC は分子生物学的に異なる 3 群に分類され, 各群で臨床病理学および遺伝子学的相違を認めた。