

論文内容要旨

Characteristics of gastric cancer in patients without

Helicobacter pylori infection in Japan

(本邦におけるヘリコバクター・ピロリ未感染胃癌の特性)

1) Characteristics of gastric cancer in negative test of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen test: a multicenter study

(抗 *H. pylori* 抗体及び血清 PG テスト陰性胃癌の特徴)

Gastric Cancer, 20, 764-771, 2017.

2) Clinical and genomic characteristics of mucosal signet-ring cell carcinoma in *Helicobacter pylori*-uninfected stomach

(*H. pylori* 未感染胃癌に発生する粘膜内 SRCC の臨床的及び遺伝的特徴)

BMC Gastroenterology, 20, 243, 2020.

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

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

木曾 まり子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】本邦においては、胃癌は3番目に死亡率の高い癌であり、その主因は *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)感染である。Uemuraらは、前向きコホート研究において、胃癌は *H. pylori*陽性者のみから発生することを報告した(Uemura N et al. N Engl J Med, 2001)。一方、我が国では *H. pylori*未感染者のスクリーニング法として血清 *H. pylori*抗体とペプシノゲン法を用いて ABCDの4群に分類するABC分類(ABC胃癌リスク層別化検査)が普及している。このうち、抗体・ペプシノゲン法が共に陰性のA群は、*H. pylori*未感染者に相当し胃癌のリスクが低い群と判断されている。

*H. pylori*未感染者に生じる胃癌(*H. pylori*未感染胃癌;HpNGC)は稀な疾患であり、その特性は明らかでない。さらに、HpNGCとして報告されることが多い印環細胞癌(SRCC)について、その生物学的特性は明らかになっていない。近年の報告では、*H. pylori*未感染SRCCは *H. pylori*陽性SRCCと比較し、浸潤増殖能が低い遅いことが報告されている(Horiuchi Y. et al. Gastric Cancer, 2016)。また、*H. pylori*未感染者に認められるSRCCは、CDH1変異により惹起される遺伝性びまん性胃癌(HDGC)と特徴が類似しており、そのほとんどが粘膜内に留まることも報告されている(Funakoshi T. et al. Gastric Cancer, 22, 2019)。

【目的】我が国におけるHpNGCの臨床病理学的特性を明らかにし、さらに遺伝子検索を追加することにより生物学的悪性度を明確にする。

【対象と方法】Study 1:国内9施設より、ABC分類にてA群と判定された症例に発生した胃癌症例109例を登録した。これらを、内視鏡的萎縮判定より *H. pylori*未感染例に相当するAN群と、*H. pylori*感染症例(現感染ないし既感染)に相当するAP群に分類し、比較検討した。AN群は真の *H. pylori*未感染例を想定し、内視鏡的に体部萎縮がなく、他の *H. pylori*感染診断が陰性であること、と定義した。AP群は *H. pylori*感染例を想定し、内視鏡的に木村・竹本分類に準じてC2以上の萎縮を認めるか、他の *H. pylori*感染診断検査が陽性のものと定義した。

Study 2:対象は1998年から2017年に広島大学病院および関連病院で診断した *H. pylori*未感染SRCC17例と同時期の *H. pylori*感染SRCC34例を対象とした。両群の臨床病理学的特性を比較すると共に、レーザーマイクロダイセクションを用いて、*H. pylori*未感染SRCC7例(粘膜内癌5例、浸潤癌2例)の癌部からDNAを抽出し、未分化型胃癌に関連する10遺伝子(*CDH1*, *TP53*, *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA*, *ERBB3*, *FBXW7*, *TGFBR1*, *RHOA*, and *MAK2K1*)について次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異を行った。対照には、7例の *H. pylori*感染陽性SRCCを用いた。

【結果】Study 1: A群胃癌109例のうち、大多数の102例はAP群に分類され、AN群に分類されたのはわずか7例(6.4%)であった。AP群と比較した場合のAN群の臨床的特徴は、若年者であり、組織学的には全てが粘膜内SRCCであった。Study 2: *H. pylori*未感染SRCCの症例は、*H. pylori*感染SRCCと比較し、男性優位であり腫瘍径が小さかった。Brinkman indexは有意差は無いものの、喫煙者の割合は *H. pylori*未感染SRCCで高率であった。遺伝子検索においては、*H. pylori*未感染SRCCでCDH1のフレームシフト変異が、浅層のSRCC部分および深層の低分化型腺癌部分、双方で認めた。さらに、TP53のミスセンス変異は *H. pylori*未感

染および感染 SRCC 両者で検出された。HpNGC 例の SRCC において、喫煙により生じるとされている C to A 変異は見られなかった。

【結論】ABC 検診における A 群は、必ずしも *H. pylori* 未感染者を意味せず、本邦の A 群胃癌症例の大部分は *H. pylori* 感染例であった。HpNGC 例は A 群胃癌のごく一部分であり、特徴的な臨床像を示すと共に、粘膜内印環細胞癌が特徴的な組織像であった。*H. pylori* 未感染 SRCC は *H. pylori* 感染 SRCC とは臨床特性が異なっていた。さらに、*H. pylori* 未感染 SRCC における癌関連遺伝子の driver gene mutation を世界で初めて確認した。このことより、*H. pylori* 未感染 SRCC は、*H. pylori* 感染 SRCC 同様の浸潤増殖能を有することが示唆された。