

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏名	木曾 まり子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Characteristics of gastric cancer in patients without <i>Helicobacter pylori</i> 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)</p> <p>1) Characteristics of gastric cancer in negative test of serum anti-<i>Helicobacter pylori</i> antibody and pepsinogen test: a multicenter study (抗 <i>H. pylori</i> 抗体及び血清 PG テスト陰性胃癌の特徴)</p> <p>2) Clinical and genomic characteristics of mucosal signet-ring cell carcinoma in <i>Helicobacter pylori</i>-uninfected stomach (<i>H. pylori</i> 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)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 杉 山 一 彦 印</p> <p>審査委員 教 授 安 井 弥</p> <p>審査委員 講 師 井 手 健太郎</p>			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>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 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染である。Uemura らは、前向きコホート研究において胃癌は <i>H. pylori</i> 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 <i>H. pylori</i> 未感染者のスクリーニング法として、血清 <i>H. pylori</i> 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 <i>H. pylori</i> 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。</p> <p><i>H. pylori</i> 未感染者に生じる胃癌 (<i>H. pylori</i> 未感染胃癌; <i>Helicobacter pylori</i>-negative gastric cancer: 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 (signet ring cell carcinoma: 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、<i>H. pylori</i> 未感染 SRCC は <i>H. pylori</i> 陽性 SRCC と比較し、浸潤増殖能が低いことが報告されている。また、<i>H. pylori</i> 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 (hereditary diffuse gastric cancer: 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。</p> <p>著者は我が国における 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ことを明らかにする目的で研究を行った。</p> <p>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 例を対象として登録した。これらの症例を、内視鏡的萎縮判定より <i>H. pylori</i> 未感染例に相当する AN 群と、<i>H. pylori</i> 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 <i>H. pylori</i> 未感染例を想定し、内視鏡的に体部萎縮がなく、<i>H. pylori</i> 感染診断が陰性であることと定</p>			

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。

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: 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 SRCC 17 例と同時期の *H. pylori* 感染 SRCC34 例を対象として検討を行った。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解析を行った。対照には、7 例の *H. pylori* 感染陽性 SRCC を用いた。

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を浅層の SRCC 部分および深層の低分化型腺癌部分の双方で認めた。さらに、*TP53* のミスセンス変異は *H. pylori* 未感染および感染 SRCC 両方で検出された。

以上の結果から、本論文は本邦の A 群胃癌症例の大部分は *H. pylori* 感染例で HpNGC 例は A 群胃癌のごく一部分であり、粘膜内印環細胞癌が特徴的な組織像であることを明らかにした。さらに、*H. pylori* 未感染 SRCC が *H. pylori* 感染 SRCC とは臨床特性が異なること、および *H. pylori* 未感染 SRCC における癌関連遺伝子の driver gene mutation を見出したこと、また *H. pylori* 未感染 SRCC が *H. pylori* 感染 SRCC 同様の浸潤増殖能を有することを示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。