

京都大学	博士 (医学)	氏 名	高橋 (水口) 綾
論文題目	Genetic features of multicentric/multifocal intramucosal gastric carcinoma (多中心性/多発性粘膜内胃癌の遺伝学的特徴)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>ヘリコバクター・ピロリ菌 (<i>H.pylori</i>) 感染は胃癌の最大のリスクファクターであり、<i>H.pylori</i> 感染による慢性胃炎組織は胃癌の発生母地であることが知られている。胃癌が同一個体において同時性または異時性に多発することは、<i>H.pylori</i> 感染による慢性炎症を来した胃粘膜組織が強い発癌ポテンシャルを有していることを示唆する。しかしながら、慢性胃炎において胃癌が多発するメカニズムは未だに解明されていない。</p> <p>そこで、多発する胃癌の分子生物学的特徴を明らかにする目的で、京都大学医学部附属病院で内視鏡的一括切除を行った、<i>H.pylori</i> 感染を背景に同時または異時多発した早期胃癌 19 症例 41 病変を対象として、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability、以下 MSI) 解析とゲノムコピー数異常 (copy number aberration、以下 CNA) 解析を行い、各病変におけるゲノム異常について比較検討を行った</p> <p>対象症例は男性 14 名、女性 5 名で、診断時の平均年齢は 73.4 (50-90) 歳であった。背景粘膜にはいずれも open type の萎縮性変化が認められ、平均腫瘍径は 11.6 mm、組織型はいずれも高分化型あるいは中分化型腺癌であった。また、すべての病変は粘膜内癌であり粘膜下浸潤は認められなかった。19 症例のうち、6 症例で同時多発病変を、13 症例で異時多発病変が認められた。</p> <p>MSI 解析では、41 病変のうち、9 病変 (22%) が MSI で、残りの 32 病変 (78%) はマイクロサテライト安定 (microsatellite stability、以下 MSS) であった。同時多発した早期胃癌は、いずれの病変も MSS か MSI のどちらか片方に分類され、症例ごとで MSI 解析結果は共通していた。MSI 早期胃癌の発生がミスマッチ修復 (mismatch repair、以下 MMR) 機構の機能不全に起因するかを明らかにするため、免疫組織化学染色を用いて 4 つの代表的な MMR タンパク (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) の発現について評価した。その結果、MSI 早期胃癌 9 病変中 7 病変 (78%) で MLH1 と PMS2 の発現が低下していた。残りの 2 病変は同一症例内で同時多発した病変であり、MSI と判定されたものの 4 つの MMR タンパクの発現は低下していなかった。</p> <p>また、CNA 解析では、全病変において様々なコピー数異常がみられた。同時多発した MSS 早期胃癌症例では、4 例中 3 例に、同一症例内の病変で APC, TP53, CDKN2A, CDKN2B といった代表的な癌抑制遺伝子の共通するコピー数減少が認められた。一方、異時多発した早期胃癌症例では、同一個体内において各病変で様々なコピー数異常がみられ、腫瘍間多様性を呈していた。</p> <p>さらに、同一腫瘍内でマルチサンプリングを行い、CNA 解析を行ったところ、各部位で共通するコピー数異常に加え、PDL1 の増幅を含む、多様な遺伝子の増幅や欠失があり、腫瘍内多様性が認められた。</p>			

以上の結果より、*H.pylori* 関連慢性胃炎を背景に多発する早期胃癌は、多中心性に発生することが示唆された。一方で、同時多発した早期胃癌では、いくつかの共通した遺伝学的な異常が認められたことから、何らかの共通の発癌経路を通じて発生した可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

ヘリコバクター・ピロリ菌 (*H.pylori*) 感染による慢性胃炎は胃癌の発生母地であることが知られている。胃癌が同一個体において同時性または異時性に多発することは、*H.pylori* 感染による慢性炎症を来した胃粘膜が強い発癌ポテンシャルを有することを示唆している。しかしながら同時または異時多発した早期胃癌の遺伝学的特徴は明らかになっていない。

申請者らは多発する胃癌の分子生物学的特徴を明らかにするため、同時または異時多発した早期胃癌の各病変におけるゲノム異常についてマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability、以下 MSI) 解析およびコピー数多型 (copy number variation、以下 CNV) 解析を行った。同時多発した早期胃癌では症例ごとに MSI status は共通していた他、同一症例内の病変で代表的な癌抑制遺伝子に共通したコピー数減少が認められ、共通の発癌経路を通じて発生した可能性が示唆された。一方、異時多発した早期胃癌では同一個体内の各病変で様々なコピー数異常がみられ腫瘍間多様性を呈していた。さらに同一腫瘍の複数箇所の CNV 解析では、各部位で様々なコピー数異常がみられ腫瘍内多様性が明らかとなった。

以上の研究は、*H.pylori* 関連慢性胃炎を背景に多発する早期胃癌の遺伝学的特徴の解明に貢献した。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 4 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降