

令和元年6月14日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08664

研究課題名(和文) 高齢者胃癌の病理学的特徴とその発生に関連する遺伝子変化の解析

研究課題名(英文) Molecular characteristics of gastric cancer in the elderly

研究代表者

新井 富生 (ARAI, TOMIO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20232019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者胃癌の遺伝子変化を明らかにする目的で415例460病変の胃癌を用い、マイクロサテライト不安定性(以下、MSI)、KRAS・BRAF遺伝子変異と臨床病理学的事項との関連について分子病理学的、臨床病理学的に検討した。KRAS遺伝子変異率は3.9%、BRAF遺伝子変異率は0.43%であった。MSI率は17%であり加齢とともに増加し、KRAS遺伝子変異と有意な関連を認めた。多施設共同研究では、登録された胃癌1,282例を解析し、KRAS変異率5%、KRAS増幅率7%であった。KRAS変異は中分化管状腺癌、粘液癌との関連がみられた。一方、KRAS遺伝子増幅は充実型低分化腺癌との関連がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者胃癌の特徴として、マイクロサテライト不安定性(以下、MSI)が高率であること、MSIを示す組織型は充実型低分化腺癌、乳頭腺癌であることが明らかになった。また分子病理学的には、KRAS・BRAF遺伝子変異率は低いものの、KRAS遺伝子変異が中分化管状腺癌や粘液癌などの特定の組織型との関連がみられた。これら高齢者胃癌の臨床病理学的、分子病理学的特徴は、高齢者胃癌の発癌機序の解明に寄与し、その変化に対応する分子標的薬の開発・適応を模索する基盤となりうる。さらに高齢者胃癌の病理学的特徴が明らかになれば、特定の遺伝子変異を示す胃癌の治療法の開発などにも貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Gastric cancer (GC) in the elderly has shown clinicopathological characteristics such as higher proportion of microsatellite instability (MSI) and peculiar histologic types (solid-type poorly differentiated and papillary adenocarcinomas). Although GC in the elderly showed lower proportion of KRAS and BRAF mutation, GC with KRAS mutation was associated with MSI and specific histology such as moderately differentiated tubular adenocarcinoma and mucinous carcinoma. These results could contribute the elucidation of mechanism of carcinogenesis of GC in the elderly, and could be a basis for exploring development and adaptation of molecular targeted drugs corresponding to their molecular changes. Furthermore, if pathological features of GC in the elderly are to some extent clarified, it could also contribute to the development of a treatment for GC in the elderly.

研究分野：病理学

キーワード：胃癌 高齢者 マイクロサテライト不安定性 KRAS遺伝子 BRAF遺伝子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者胃癌は染色体不安定性 (chromosomal instability、以下 CIN) を示す腫瘍が優位であるものの、加齢とともに相対的にマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability、以下 MSI) を示す腫瘍の比率が増加し、80 歳代では胃癌発生数の約 1/3 に達し、この傾向は特に女性で目立つ。加齢に伴い急増する MSI 陽性胃癌の発生機序・メチル化を含む遺伝子変化・臨床病理像を明らかにすることは、その病態に応じた治療法を考案する上で極めて重要である。

(2) MSI を高率に示す胃癌の臨床病理学的特徴として、特異な組織型 (乳頭腺癌と充実型低分化腺癌) 幽門部発生があげられる。しかし、このような MSI 陽性の胃癌の発生母地となる背景粘膜にどのような形態変化、遺伝子変化、エピジェネティックな変化が生じて癌が発生するかについては現在まで明らかにされておらず、加齢の影響についての検討もほとんどなされていない。また、胃癌における *KRAS* 遺伝子変異は低率であるため、高齢者群を対象とした研究データはほとんど報告されていない。*BRAF* 変異に関しても胃癌では極めて低率とされているが、多数例での解析が必要と考えられる。

### 2. 研究の目的

胃癌は加齢とともに発生率が急増する代表的ながんの一つであり、その発生経路は大腸癌と同様に CIN と MSI の 2 つに大別される。高齢者胃癌では CIN 経路が優位であるものの、加齢とともに MSI 経路の比率が相対的に急増し、80 歳代では胃癌発生数の約 1/3 に達する。これら高齢者で増加するタイプの胃癌に関しては、その遺伝子変異は若年者胃癌と異なることが予想されるが、現在までその遺伝子解析データを始めとして詳細はまだ不明である。このように、高齢者で増加する胃癌の発生機序、臨床像、組織発生、遺伝子変化を総合的に明らかにするとともに、新しい治療戦略に寄与することを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 高齢者胃癌の発生機序を明らかにする目的で 415 例 (男性 222 例、女性 193 例、年齢中央値 78 歳、分布 51 ~ 96 歳) の胃癌患者の 460 病変を用い、MSI、*KRAS*・*BRAF* 遺伝子変異と臨床病理学的事項との関連について分子病理学的、臨床病理学的に検討し、統計学的に解析した。

(2) 高齢者に集積し MSI が高率にみられる充実型低分化腺癌 (31 例) の特徴について、非充実型低分化腺癌 (23 例) と比較し、臨床病理学的、分子病理学的に検討した。

(3) *KRAS* 遺伝子変異を示す胃癌の臨床病理学的特徴を明らかにする目的で、英国、オランダ、シンガポールの大学・医療機関と多施設共同研究を行い、国際的な多施設大規模研究を実施した。登録された胃癌の総数は 1,282 例である。登録された胃癌の臨床病理学的事項 (年齢、性、発生部位、組織型、進行度、転移、転帰) とともに、*KRAS* 変異、*KRAS* 増幅、*BRAF* 変異を分子病理学的に検討した。

### 4. 研究成果

(1) 胃癌 460 病変中、*KRAS* 変異は 18 病変 (3.9%) に、*BRAF* 変異は 2 病変 (0.43%) に認められた。*KRAS* はコドン 13 の変異率 (2.4%) がコドン 12 の変異率 (1.7%) より高かった。7 病変はコドン 12 とコドン 13 の両者に変異を認めた。*KRAS* 変異は MSI と有意な関連がみられたが (表 1) 胃癌の臨床病理学的事項との関連は認められなかった。*BRAF* 変異は非常に低率なため、遺伝子変異、臨床病理学的事項との関連は認められなかった。*BRAF* 変異のみられた 2 例はともに、*KRAS* 遺伝子変異もみられた。

表 1 高齢者胃癌におけるマイクロサテライト不安定性と *KRAS*・*BRAF* 遺伝子変異との関連

マイクロサテライト不安定性	合計	<i>KRAS</i>			<i>BRAF</i>		
		変異型	野生型	<i>p</i> 値	変異型	野生型	<i>p</i> 値
MSI	81	11	70	<0.001	1	80	0.228
MSS	379	7	372		1	378	

MSI, microsatellite unstable; MSS, microsatellite stable.

(2) 充実型低分化腺癌 (por1) と非充実型低分化腺癌 (por2) との比較検討した結果は、充実型低分化腺癌で、幽門部発生、MSI、MLH1 陰性、PMS2 陰性の特徴を示した。また、この二つの組織型の MSI、*KRAS* 変異、*BRAF* 変異の比率は表 2 の通りである。

表2 高齢者胃低分化腺癌におけるマイクロサテライト不安定性および KRAS・BRAF 変異

検査項目	充実型低分化腺癌	非充実型低分化腺癌	p 値
マイクロサテライト不安定性			
あり	16 (51.6%)	1 (4.3%)	0.00022
なし	15 (48.4%)	22 (95.7%)	
KRAS 変異 (コドン 12、13)			
あり	5 (16.1%)	21 (91.3%)	0.42
なし	26 (83.9%)	2 (8.7%)	
BRAF 変異 (V600)			
あり	1 (3.2%)	1 (4.3%)	0.83
なし	30 (96.8%)	22 (95.7%)	

### (3) 多施設共同研究

KRAS 変異は検討しえた 1,266 例中 68 例 (5%) に、KRAS 増幅は検討しえた 649 例中 47 例 (7%) に認められた。KRAS 変異は、中分化管状腺癌あるいは intestinal type (Lauren 分類) との関連がみられた。また、最も高率に KRAS 変異を認めた組織型は粘液癌であった。一方、KRAS 遺伝子増幅と関連のある組織型は充実型低分化腺癌あるいは indeterminate type (Lauren 分類) であり、組織学的多様性が認められた。

#### < 引用文献 >

- Simpson AJ, Caballero OL, Pena SD. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer. Trends Mod Med 2001;7:76-80.
- Arai T, Sakurai U, Sawabe M, Honma N, Aida J, Ushio Y, Kanazawa N, Kuroiwa K, Takubo K. Frequent microsatellite instability in papillary and solid-type, poorly differentiated adenocarcinomas of the stomach. Gastric Cancer 2013;16:505-12

### 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 9 件 )

- Silva ANS, Coffa J, Menon V, Hewitt LC, Das K, Miyagi Y, Bottomley D, Slaney H, Aoyama T, Mueller W, Arai T, Tan IB, Deng N, Chan XB, Tan P, Tsuburaya A, Sakamaki K, Hayden JD, Yoshikawa T, Zondervan I, Savola S, Grabsch HI. Frequent coamplification of receptor tyrosine kinase and downstream signaling genes in Japanese primary gastric cancer and conversion in matched lymph node metastasis. Ann Surg, 査読有, 267(1): 114-121, 2018
- Dechamethakun S, Sato N, Ikeda S, Sawabe M, Mori S, Yamada Y, Tanaka M, Muramatsu M, Arai T. Association of Macrophage capping protein (CAPG) Arg335His polymorphism and cancer susceptibility in the elderly Japanese. J Gerontol Geriatr Res, 査読有, 2017; 6: 417
- Wang T, Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Kaneda D, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Arai T. Carbohydrate antigen 19-9-positive gastric adenocarcinoma: autopsy findings and review of the literature. Case Rep Gastroenterol, 査読有, 11: 545-553, 2017
- Dechamethakun S, Sato N, Ikeda S, Sawabe M, Mori S, Yamada Y, Tanaka M, Muramatsu M, Arai T. Association of Macrophage capping protein (CAPG) Arg335His polymorphism and cancer susceptibility in the elderly Japanese. J Gerontol Geriatr Res, 査読有, 6: 417, 2017
- Aoyama Toru, Hutchins Gordon, Arai Tomio, Sakamaki Kentaro, Miyagi Yohei, Tsuburaya Akira, Ogata Takashi, Oshima Takashi, Earle Sophie, Yoshikawa Takaki, Grabsch Heike I. Identification of a high-risk subtype of intestinal-type Japanese gastric cancer by quantitative measurement of the luminal tumor proportion. Cancer Med, 査読有, 7; 4914-4923, 2018
- 新井富生, 松田陽子, 相田順子, 田久保海誉, 石渡俊行: 高齢者がんの臨床病理学的特徴. 腫瘍内科, 査読無, 21; 212-220, 2018
- Arai T, Matsuda Y, Aida Junko, Takubo Kaiyo, Ishiwata Toshiyuki. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and molecular characteristics and histogenesis. Gastric Cancer, 査読有, 22; 314-322, 2019
- Hewitt LC, Saito Y, Wang T, Matsuda Y, Oosting J, Silva ANS, Slaney HL, Melotte V,, Hutchins G, Tan P, Yoshikawa T, Arai T, Grabsch HI. KRAS status is related to histological phenotype in gastric cancer: results from a large multicentre study.

Gastric Cancer, 査読有, 2019 Jun 6. doi: 10.1007/s10120-019-00975-3. [Epub ahead of print]

Arai T. Where does signet-ring cell carcinoma come from and where does it go? Gastric Cancer, 査読有, 2019 Apr 8. doi: 10.1007/s10120-019-00960-w. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計8件)

Arai T. Histopathological characteristics of MSI cancers in the upper and lower GI tract - do they have anything in common? International Symposium on improving outcomes in patients with gastrointestinal malignancies requires an international multidisciplinary approach, Maastricht University, the Netherlands, (国際学会) 2016

Arai T., Wang T, Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Aida J, Takubo K, Ishiwata T. KRAS and BRAF mutation and microsatellite instability status in gastric cancer in the elderly. XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and 28<sup>th</sup> Congress of the European Society of Pathology, Kölnmesse, Köln, Germany, (国際学会) 2016

新井富生, 松田陽子, 関 敦子, 相田順子, 田久保海誉, 石渡俊行: 大腸腫瘍とそれに関連するマイクロサテライト不安定性を示す大腸癌の病理学的特徴. 第63回日本病理学会秋期特別総会 2017

Arai T. Pathological diagnosis of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. 第90回日本胃癌学会総会(招待講演) 2018

Wang T, Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Aida J, Takubo K, Ishiwata T, Grabsch HI, Arai T. Mutation of KRAS and BRAF genes and microsatellite status in gastric cancer in the elderly. 第90回日本胃癌学会総会 2017

Arai T., Matsuda Y, Wang T, Aida J, Takubo K. Clinicopathological diversity of solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. XXXII International Academy of Pathology (国際学会) 2018

新井富生. 消化管癌と遺伝子変異の関連について: 病理学的観点から. 第77回日本癌学会学術総会(招待講演) 2018

Arai T. Workshop: signet-ring cell carcinoma. Pure SRC and poorly cohesive tumours: do they have a transitional relationship? The 13th International Gastric Cancer Congress (招待講演) (国際学会) 2019

〔図書〕(計1件)

新井富生編, 図解病理解剖ガイド. 文光堂, 東京, 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム(高齢者がん)のホームページ  
URL: <http://www.ttaggg-rtgp.org/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者: なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 松田 陽子

ローマ字氏名: (MATSUDA, Yoko)

研究協力者氏名: 西村 誠

ローマ字氏名: (NISHIMURA, Makoto)

研究協力者氏名: 黒岩 厚二郎

ローマ字氏名: (KUROIWA, Koujiro)

研究協力者氏名: 金澤 伸郎

ローマ字氏名: (KANAZAWA, Nobuo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。