

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07023

研究課題名(和文) 胃乳頭状腺癌における臨床病理学および分子病理学的解析

研究課題名(英文) Clinicopathological analysis of gastric papillary adenocarcinomas

研究代表者

上杉 憲幸 (Uesugi, Noriyuki)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：10291618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：乳頭状腺癌の臨床病理学および分子病理学的特徴を明らかにするため、臨床病理学的検討、免疫組織化学染色および各種分子解析(LOH (low of heterogeneity)解析、DNAメチル化、MSI (microsatellite instability) 解析)を行った。乳頭状腺癌では管状腺癌と比較して、低分化型腺癌、粘液癌および微小乳頭状腺癌成分が多くみられた。階層的クラスター解析による乳頭状腺癌と管状腺癌を層別化は困難であった。乳頭状腺癌の一部ではMSIと密接な関連があることが示唆されたが、MSIは乳頭状腺癌の腫瘍発生において、大きな役割を担っていないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的に癌における分子病理学的異常の差異は癌の生物学的病態と関連することから、癌の分子異常の確立は患者の治療を決定する上でも重要である。胃乳頭部癌は通常型胃癌と比較して、臨床病理学および分子病理学的特徴が異なる可能性がある。胃乳頭状腺癌の臨床病理学的、分子病理学的特徴を確立することで、同腫瘍に罹患した患者さんの治療方針や取扱いに有用な知見が得られる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Clinicopathological, immunohistochemical and molecular analyses were performed in order to clarify the clinicopathological and molecular-biological characteristics of gastric papillary adenocarcinomas. Histologically, the components of poorly differentiated adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma and micro papillary carcinoma were frequently found in papillary adenocarcinoma. The stratification between gastric papillary adenocarcinomas and conventional adenocarcinomas was difficult by the hierarchical cluster analysis using clinicopathological and molecular analyses. The relationship between the tumorigenesis of papillary adenocarcinoma and DNA methylation was not clarified.

研究分野：人体病理

キーワード：胃癌 乳頭状腺癌 分子解析

1. 研究開始当初の背景

胃乳頭状腺癌は、管状腺癌とともに分化型腺癌に分類されているが、管状腺癌とは異なる臨床病理学的特徴を示すことが知られている。一般的に、胃乳頭状腺癌は (1) 静脈侵襲が高度にみられ、(2) 分化型腺癌の中では肝転移・腹膜播種をきたしやすく、加えて(3) 浸潤に伴い充実型低分化型の癌に変化しやすい傾向がある。さらには、管状腺癌と比べて予後も不良であることが報告されている。これらの点より、乳頭状腺癌は管状腺癌と異なる分子発生メカニズムあるいは分子病理学的特徴を有することが推測されるが、胃癌における分子病理学的解析は管状腺癌を中心に行われており、乳頭状腺癌については十分な検討がなされていない。

近年、癌における分子病理学的異常の解析が盛んに行われ、消化器癌においても分子病型の確立、分子発生メカニズムの解明が進められている。胃癌に関しては未だ不明な点が多いが、胃癌と比較して、大腸癌では癌の分子病理学的特徴や分子発生メカニズムの解析はより詳細に行われている。一般的に腫瘍における分子異常はゲノム自体の構造異常によるゲノム異常と DNA メチル化に代表されるエピゲノム異常に大別される。さらにゲノム異常は CIN (chromosomal instability) 型と MIN (microsatellite instability, MSI) 型に分類される。

CIN 型大腸癌では DNA aneuploidy、LOH (loss of heterozygosity) の頻度、*p53* 変異が高く、左側発生が多いことが明らかとなっている。一方で MIN (MSI) 型大腸癌では DNA diploidy の頻度が高く、LOH の頻度が低く、*BRAF* 変異の頻度が高く、右側発生が多いことが報告され、CIN 型癌と比較し、予後が良好であることが指摘されている。大腸癌においては CIN 型と MIN 型は異なる臨床病理学的・分子病理学的特徴を示す腫瘍であることが明らかである。

これに対して胃癌においては、MSI の臨床病理学的な意義や発生メカニズムへの関与について十分な解析がなされているとは言い難い。加えて、胃乳頭状腺癌の分子異常として (1) 他の組織型と比べて MSI の頻度が高いこと、(2) 胃型粘液形質を示すことが多いこと、(3) *p53* 遺伝子異常が低頻度であること、(4) *TGFRII*, *BAX*, *MSH6* の変異が認められること、等が報告されているが、これらは MSI に関連した分子生物学的特徴である。

胃乳頭状腺癌では MSS を示す腫瘍の頻度が高いにもかかわらず、分子異常の特徴は MSI の特徴が反映されている。従来検討では MSI と MSS の腫瘍を区別せずに解析がなされており、MSS を示す胃乳頭状腺癌の特徴が十分に明らかになっているとは言い難い。加えて、弧発性 MSI 陽性大腸癌が予後良好であるのに対し、胃乳頭状腺癌は管状腺癌と比べて予後が不良とされており、MSI 陽性であることが胃乳頭状腺癌の分子病理学的特徴を正しく反映しているかどうかは今後の検討課題である。

【これまでの研究成果と国内外の研究状況】

従来の報告では胃乳頭状腺癌における MSI の頻度は 13% と必ずしも高い訳ではなく、多くの症例はむしろ MSS 型の癌であることが報告されている。多くの乳頭状腺癌が MSS 型であることを考慮すれば、MSS 型乳頭癌の分子病理学的特徴を確立することが、胃乳頭状腺癌の分子病型の理解のためには重要であると考えられる。

2. 研究の目的

胃乳頭状腺癌は管状腺癌とともに分化型腺癌に分類されているが、両者は異なる臨床病理学的特徴を示す。したがって、両者は異なる分子生物学的特徴を有することが推測されるが、胃癌における分子病理学的解析は管状腺癌を中心に行われており、乳頭状腺癌については十分な検討がなされていない。一般的に癌における分子病理学的異常の差異は癌の生物学的病態と関連することから、癌の分子異常の確立は患者の治療を決定する上でも重要である。そこで、本研究では胃乳頭状腺癌の分子異常の特徴を明らかにし、分子病型を確立することを目的としている。

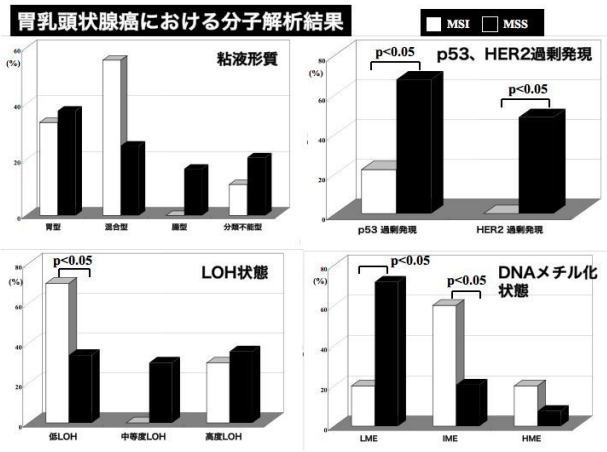
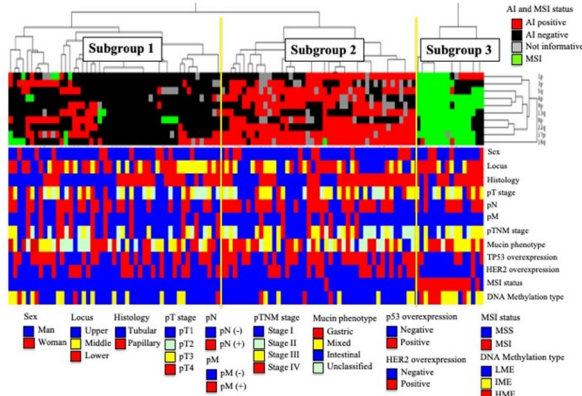
3. 研究の方法

胃乳頭状腺癌の外科的切除標本を用いて、組織形態学的解析を行い、同切片を用いて免疫組織化学染色を行う。またパラフィン包埋切片より DNA を抽出し、MSI 解析、LOH 解析および DNA メチル化解析を行う。MSI 解析結果に基づき、MSI 型と MSS 型に分類し、それぞれの臨床病理学的および分子病理学的特徴を明らかにする。加えて、通常型の管状腺癌との比較を行うことにより、胃乳頭状腺癌の分子病型の確立を目指す。

4. 研究成果

胃乳頭状腺癌 63 例に対する解析により、MSI を示した症例は 63 例中 10 例 (15.9%) と過去の報告とほぼ同じ頻度であった。胃乳頭状腺癌では、MSS および MSI の両方で胃型粘液形質を示す症例が多く、共通の特徴と思われた。MSS 型乳頭状腺癌では (1) p53 蛋白過剰発現、(2) HER2 過剰発現、(3) 高 LOH 状態、および (4) 低メチル化状態の頻度が MSI 型癌と比べ、高かった。これらの結果より、MSS 型乳頭状腺癌は生物学的悪性度が高い可能性が示唆された。

Figure 1 Heat-map showing cluster classification for gastric tubular and papillary adenocarcinoma



通常型胃癌についても同様の解析を加え、臨床病理学的因子、分子病理学的因子に基づいた階層的クラスター解析を行った。臨床病理学的および分子病理学的因子に基づき、胃癌は3つのサブグループに層別化することが可能であったが、乳頭状腺癌と通常型腺癌を層別することは困難であった。

一部の胃乳頭状癌では DNA メチル化状態が発生、進展に関与していることが示唆されたが、多くの胃乳頭状腺癌の腫瘍発生については、DNA メチル化は大きな役割を担っていない可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菅井 有 (Sugai Tamotsu) (20187628)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関