

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07925

研究課題名(和文)大腸前がん病変である鋸歯状病変の内視鏡診断学確立のための研究

研究課題名(英文)Study for Establishment of Endoscopic Diagnosis of Colorectal Serrated Lesions

研究代表者

山田 真善 (Yamada, Masayoshi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：80454239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、鋸歯状病変は画像強調内視鏡を用いたJNET分類で分類でき、古典的鋸歯状腺腫はtype 2Aの所見を有する事が明らかとなった(UEGJ2019)。また、古典的鋸歯状腺腫に高頻度のMAPK経路の遺伝子変異(97%)とWNT経路の遺伝子変異(84%)、活性型GNAS変異(8%)を同定した。古典的鋸歯状腺腫のほとんどがWNT経路とMAPK経路の遺伝子変化を同時に有している事が明らかになった(JG 2020)。さらに、古典的鋸歯状病変の16%を占める有茎性ポリープは、予防的介入はせずに凝固モードで切除することがポリープ切除後出血を起こさないために適切である事が解明された(GIE\_2021)

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期大腸癌および前がん病変の内視鏡診断は治療方針の決定において重要な役割を担っている。しかし、鋸歯状病変に関する内視鏡診断学はまだ十分に確立しているとは言いがたい。そこで、本研究では大腸鋸歯状病変の内視鏡的所見と、組織型、分子病理学的因子、臨床病理学的特徴との相関を明らかにすることを目指した。研究の結果、古典的鋸歯状腺腫の内視鏡診断、分子病理学的因子、臨床病理学的特徴、内視鏡治療成績を明らかにする事ができ、より正確な内視鏡診断や治療方針の決定に繋がる成果が得られたと考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study demonstrated that the JNET classification using NBI, which is one of the image-enhanced endoscopes, proved useful in a clinical setting for most serrated lesions (United European Gastroenterol J. 2019).

Giving result of spectra analysis of alterations in MAPK and WNT pathway genes, TSAs mostly harbor various combinations of concurrent WNT and MAPK gene alterations. The associations between genetic and morphological features suggest that the histological diversity of TSA reflects the underlying molecular heterogeneity (J Gastroenterol. 2020).

Furthermore, pedunculated morphology was accounted for 16% of TSAs and the increased risk for delayed bleeding with injecting the stalk and prophylactic clipping before polypectomy suggests that simple resection with coagulation mode is a suitable strategy in endoscopic resection of pedunculated polyps. Moreover, prophylactic endoloop use was highly likely to inhibit immediate bleeding with polyp size >15 mm (Gastrointest Endosc. 2021).

研究分野：消化器内科

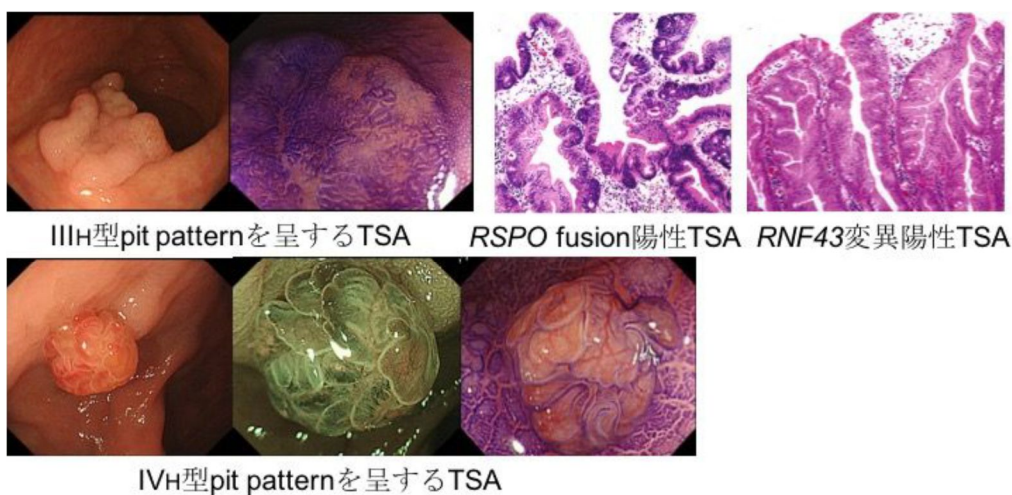
キーワード：鋸歯状病変 大腸前がん病変 内視鏡診断 体細胞遺伝子変異 WNT経路 MAPK経路 有茎性病変 ポリープ切除後出血

## 1. 研究開始当初の背景

早期大腸癌および前がん病変の内視鏡診断は治療方針の決定において重要な役割を担っている。大腸癌の前がん病変は大きく腺腫と鋸歯状病変に分類される。近年、内視鏡診断機器の画像解像度が向上し、狭帯域光観察に代表される画像強調内視鏡の普及もあり、従来の通常観察や表面模様分類による pit pattern 診断に加え、血管模様を分類した新しい診断学も登場し、これらの前がん病変、とくに腺腫性病変の内視鏡所見による質的診断は大きく進歩してきた。申請者らのグループでもこれまでに様々な内視鏡所見と病理組織学的所見の対比に関する系統的な観察研究を行い、pit pattern 診断を用いた組織型やがんの浸潤部位と深達度の予測が可能であることを明らかにしてきた (Yamada et al. Endoscopy. 2016)。

しかし一方で、鋸歯状病変に関する内視鏡診断学はまだ十分に確立しているとは言いがたい。申請者のグループでは 1995 年頃より鋸歯状病変には過形成性ポリープに類似する病変と絨毛構造から成る病変の 2 つの形態が存在する事を報告してきた (藤井隆広ら 東邦医学会雑誌 1997)。さらに、拡大内視鏡観察にて過形成性ポリープに類似する病変には延長した pit に鋸歯状所見を伴う pit pattern が、絨毛構造から成る病変には松球に類似した絨毛構造を呈する pit pattern がそれぞれ認められ、前者を IIIH 型と後者を IVH 型 pit pattern と分類した (藤井隆広、下田忠和 . 大腸内視鏡診断アトラス 2004)。現在、組織学的には鋸歯状腺腫は 1) 過形成性ポリープ、2) SSA/P、3) 古典的鋸歯状腺腫 (TSA) の 3 つに分類され、このうち SSA/P と TSA が主に発がんに関連すると考えられている (WHO 分類 2010 年)。しかし、鋸歯状病変は組織学的にも分子病理学的にも多様性を示すため、しばしば分類困難な症例が経験される。内視鏡的には SSA/P では豊富な粘液によって過形成性ポリープよりも開大した腺管開口部が特徴的であるが、この所見に基づく正診率は十分なものとは言いがたかった。申請者は最近、画像強調内視鏡画像所見と臨床所見をスコアリングする事により SSA/P の再現性の高い内視鏡診断が可能である事を見いだした (Yamada et al. Gastrointest Endosc. 2015)。

一方、TSA に関しては、一般に IVH 型 pit pattern が特徴的な内視鏡所見と考えられているが、実際には多彩な表面模様を呈し、組織形態学的にも多様性が認められる。申請者の予備研究では病理組織学的に TSA と診断された病変では内視鏡的に IIIH と IVH の 2 種類の pit pattern がおよそ半数ずつに観察され、直腸の頻度が多いものの全大腸に渡り分布していた。さらに、TSA はしばしば大きな腺腫性病変の中に部分的に混在する場合や病変基部に併存病変を伴っていることが経験される。しかし、このような TSA の形態的な多様性の背景やその分類上の意味づけにかんしては定見が得られていない。



## 2. 研究の目的

本研究では未だ不明な点の多い大腸鋸歯状病変の内視鏡所見と分子病理学的因子、臨床病理学的特徴の関連を解明し、内視鏡診断学の整理・統合および発がん機序や浸潤経路の解明を目指した。これらの相関を明らかにすることで、治療方針の決定のためのより正確な内視鏡診断に資することが期待される。

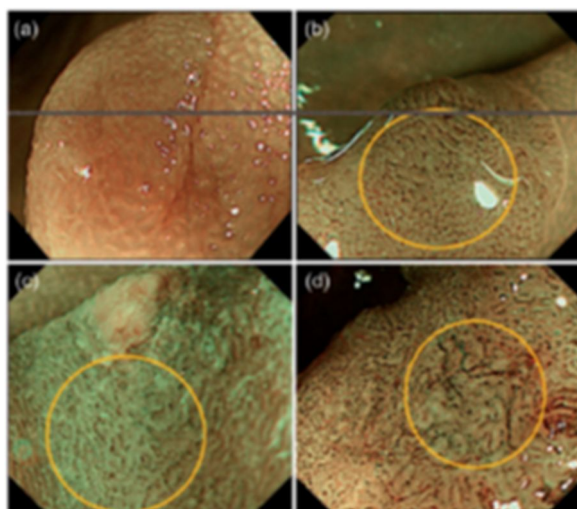
- (1) 大腸鋸歯状病変の内視鏡的所見の解明
  - (2) 古典的鋸歯状腺腫の遺伝子変異と病理組織学的所見との関連解析
  - (3) 古典的鋸歯状腺腫の内視鏡所見の解析
- の 3 つの目的に分けて解析を行った。

### 3. 研究の方法

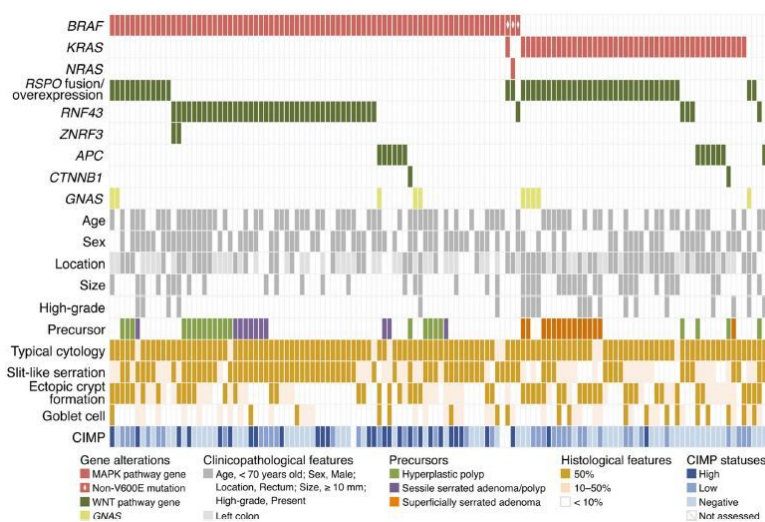
- (1) 大腸鋸歯状病変の内視鏡的所見  
鋸歯状病変がどのような精度で内視鏡診断されているか実態を調査するために鋸歯状病変(過形成性ポリープ、SSA/P、古典的鋸歯状腺腫)の Japan NBI expert team (JNET) 分類を用いた内視鏡診断精度を調査した。2015年4月から12月の期間に当院で切除された表在型の大腸病変 1558 病変を対象とし、病理診断が確定していた 1402 病変の JNET 分類所見を調査した。病理診断が確定していた 1402 病変の JNET 分類所見を調査した。
- (2) 古典的鋸歯状腺腫の遺伝子変異と病理組織学的所見との関連解析  
病理学的に TSA と診断された 128 病変の KRAS、BRAF、NRAS、CTNNB1、APC、RNF43、GNAS の変異解析、PTPRK-RSPO3 融合遺伝子の解析と、 $\beta$ -catenin、Ki-67、MLH1 に對する免疫化学組織染色との関連について解析を行った。
- (3) 古典的鋸歯状腺腫の内視鏡所見の解析  
(2)で得られた結果と内視鏡所見[通常観察所見(肉眼型、色調、併存病変など)や画像強調内視鏡観察所見(JNET分類)、pit pattern分類]と臨床病理学的特徴(年齢、性別、病変の局在、癌併存の有無など)との相関を TSA の多様性に着目して解析した。

### 4. 研究成果

- (1) 大腸鋸歯状病変の内視鏡的所見  
過形成性ポリープは 72 病変、SSA/P は 113 病変、古典的鋸歯状腺腫は 10 病変含まれていた。過形成性ポリープと SSA/P は JNET 分類 type 1 に、古典的鋸歯状腺腫は、管状腺腫と同様に type 2 に分類されており、JNET 分類の type 1 の感度と特異度はそれぞれ 75%と 96%、type 2 では 91%と 70% であり、ほとんどの鋸歯状病変は JNET 分類で適切に分類され、正しい内視鏡診断に繋がっている事が明らかとなった。この結果によって鋸歯状病変それぞれが大きく異なる 2 つの特徴を呈する事がわかり、本研究を行う上で大きな進歩となった。



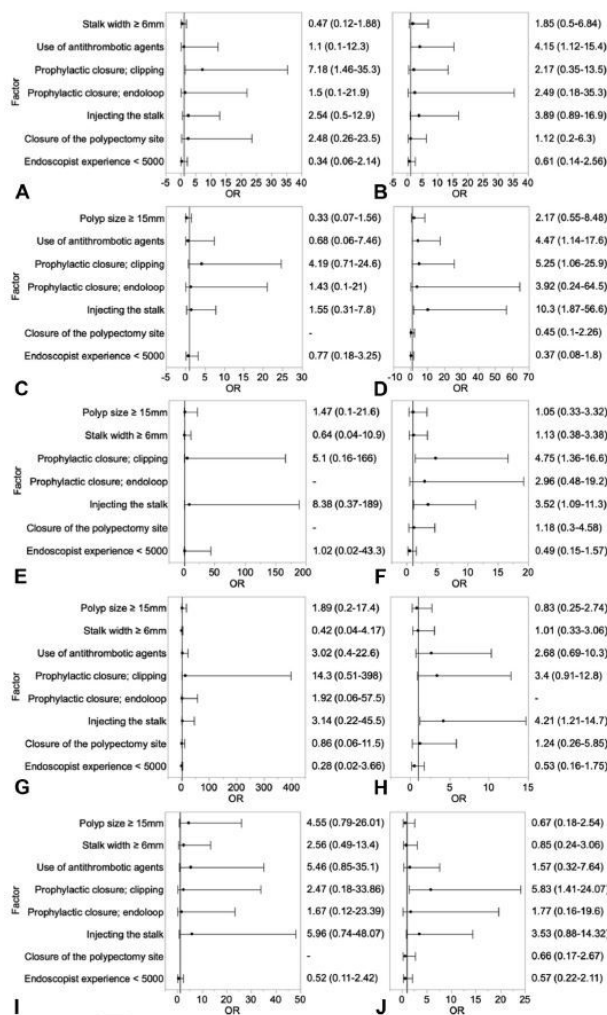
- (2) 古典的鋸歯状腺腫の遺伝子変異と病理組織学的所見との関連解析  
古典的鋸歯状腺腫に高頻度の MAPK 経路の遺伝子変異(124 病変、97%)と WNT 経路の遺伝子変異(107 病変、84%)活性型 GNAS 変異(10 例、8%)を同定した。RSPO fusion/overexpression は KRAS 変異と、RNF43 変異は BRAF V600E と有意に関連していた。さらに、また、顕著な異所性陰窩形成は、RSPO 融合/過剰発現(58%)と GNAS 変異



(100%)を有する古典的鋸歯状腺腫に特徴的であった。以上より、古典的鋸歯状腺腫のほとんどが WNT 経路と MAPK 経路の遺伝子変化を同時に有している事が明らかになった。WNT 経路と MAPK 経路の遺伝子変異の組み合わせは様々であり、古典的鋸歯状腺腫の組織学的多様性が根本的な分子の不均一性を反映していることが示唆された

(3) 古典的鋸齒状腺腫の内視鏡所見の解析

(2)の結果と類似して、内視鏡所見と遺伝子変異の組み合わせは様々であり、内視鏡所見にも多様性が確認された。その中で、肉眼型では、128 例中 10 例 (8%) が有茎性病変 (Ip) であり、亜有茎性病変 (Isp) の 10 例を合わせると 20 例を合わせると 16% が有茎性病変に分類された (その他では、表面隆起型 (IIa) が 11 例 (9%)、隆起型 (Is) が 97 例 (76%) )。この有茎性病変の分布は一般的な腫瘍性病変における分布より高く、大腸有茎性ポリープの最も一般的な合併症であるポリープ摘除後出血について関連解析を行った。目的を大腸有茎性ポリープのポリープ切除後出血に影響を与える内視鏡的特徴を明らかにする事とし、2013 年 4 月から 2016 年 9 月の期間に対象施設で内視鏡的に切除された茎の長さ 5mm 以上の大腸有茎性ポリープ 932 症例 1147 病変を対象とした。病変部位、病変サイズ、茎の太さ、予防的処置 (止血クリップや留置スネア) や局注、切除後潰瘍縫縮、抗血栓薬内服の有無、術者の経験等の因子について出血との関連を検討した。ポリープ切除後出血は切除直後出血と遅発性出血に分類した。結果、切除直後出血は 8.5% (97/1127)、遅発性出血は 2% (23/1147) に認められた。切除直後出血で多変量解析を行ったところ、茎の太さ 6mm 以上 [odds ratio (OR): 1.9; 95% confidence interval (CI): 1.1-3.4] が独立した危険因子として算出された。遅発性出血で多変量解析を行ったところ、予防的クリップ [OR: 4.2; 95% CI: 1.3-13]、局注 [OR: 4.0; 95% CI: 1.4-12] が独立した危険因子として算出された。ポリープ切除後の遅発性出血率は報告される通りであり、多施設の 1100 病変を超える多数のデータである事を考慮して、結果が妥当であると考えられた。以上より、局注と予防的クリップが遅発性出血の危険因子であり、大腸有茎性ポリープでは予防的介入などはせずに凝固モードで切除することが適切であると示唆された。



< 引用文献 >

Kobayashi S, Yamada M\*, et al. United European Gastroenterol J. 2019;7:914-923. \*,corresponding author  
 Sekine S, Yamashita S, Yamada M, et al. J Gastroenterol. 2020;55:418-427  
 Tagawa T, Yamada M\*, et al. Gastrointest Endosc. Inpress. \*, corresponding author

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tagawa Teppei, Yamada Masayoshi, Minagawa Takeyoshi, Sekiguchi Masanori, Konda Kenichi, Tanaka Hirohito, Takamaru Hiroyuki, Sekiguchi Masau, Sakamoto Taku, Matsuda Takahisa, Kuchiba Aya, Yoshida Hitoshi, Saito Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Endoscopic characteristics influencing postpolypectomy bleeding in consecutive 1147 pedunculated colonic polyps: a multicenter retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2021.03.996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sekine Shigeki, Yamashita Satoshi, Yamada Masayoshi, Hashimoto Taiki, Ogawa Reiko, Yoshida Hiroshi, Taniguchi Hirokazu, Kojima Motohiro, Ushijima Toshikazu, Saito Yutaka	4. 巻 55
2. 論文標題 Clinicopathological and molecular correlations in traditional serrated adenoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 418 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01673-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazuya Inoki, Masayoshi Yamada, Hiroki Kuwabara, Hiroyuki Takamaru, Masau Sekiguchi, Taku Sakamoto, Takahisa Matsuda, Yutaka Saito	4. 巻 30
2. 論文標題 Newly-developed colonoscope (PCF-PQ260L) is useful for patients with difficult colons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Turkish Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 630 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/tjg.2019.18789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Shunsuke, Yamada Masayoshi, Takamaru Hiroyuki, Sakamoto Taku, Matsuda Takahisa, Sekine Shigeki, Igarashi Yoshinori, Saito Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 United European Gastroenterology Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050640619845987	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chen Hsin Yu, Yamada Masayoshi, Saito Yutaka	4. 巻 31
2. 論文標題 Successful removal of a serrated lesion involving the appendiceal orifice using a traction device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 333 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田川徹平, 山田真善, 皆川武慶, 関口雅則, 紺田健一, 田中寛人, 高丸博之, 関口正宇, 坂本 琢, 中島 健, 松田尚久, 吉田 仁, 斎藤 豊
2. 発表標題 大腸有茎性ポリープ摘除後出血を予測する内視鏡的及び臨床的所見に関する検討 多施設共同の遡及的解析
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田真善, 坂本 琢, 斎藤 豊
2. 発表標題 当院における大腸病変に対するJNET分類の診断成績 実臨床データを用いた遡及的解析
3. 学会等名 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

〔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

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
---------	---------