

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08471

研究課題名(和文) Serrated polyposis症候群の原因遺伝子と発癌機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of carcinogenic mechanism for serrated polyposis syndrome

研究代表者

岡本 耕一 (OKAMOTO, Koichi)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：60531374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：SPSにおけるadenomaの合併は73%(32/44)と高く、大腸癌のリスク因子であることが示唆された。また、SPSにおける大腸癌合併率は41%(18/44)であり、男女比12:6、大腸癌診断時の平均年齢は62歳であった。癌組織の遺伝子解析では、4病変がserrated pathwayのMSS癌、1病変がMSI-H癌、11病変がadenoma-carcinoma sequenceによる発癌が強く示唆された。よってSPSは鋸歯状ポリープのみならずadenomaも切除する重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

serrated-carcinoma pathwayから発癌した病変は80%が右側結腸癌であり、adenoma-carcinoma pathwayは78%が左側結腸癌であった。また、serrated-carcinoma pathwayから発癌した病変は全例、SPS診断基準(1)であり、SPからのダイレクトな発癌経路が想定され、adenoma-carcinoma pathwayから発癌した病変の約8割は大腸全体に鋸歯状腫瘍を20個以上有するSPS診断基準(2)を満たしており、大腸粘膜自体の同時多発的なメチル化を背景として、腺腫から癌へと進展する新たな経路が想定された。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of adenoma in SPS was 73% (32/44) and adenoma was a risk factor for CRCs, suggesting its importance in colorectal carcinogenesis. The incidence of CRC including intramucosal carcinoma in this study was 41% (18/44) and the median (IQR) ages at diagnosis of CRC was 62 years. According to the definition of each pathway, we classified 5 CRCs as originating through the serrated-neoplasia pathway, and 11 through the adenoma-carcinoma pathway. Of the 5 CRCs via the serrated neoplasia pathway, only 1 was a well-reported pathway with both BRAF mutation and MSI-H. Therefore, we should search not only for SSL in the proximal colon but also for adenoma in the distal colorectum, as well as the transverse colon, to remove them.

研究分野：大腸発癌 予防

キーワード：SPS メチル化 大腸癌 腺腫 鋸歯状ポリープ

## 1. 研究開始当初の背景

SPS は、hyperplastic polyp (HP)、traditional serrated adenoma (TSA)、sessile serrated lesion (SSL) などの大腸鋸歯状病変を多数有する症候群である。SPS は、高頻度で大腸癌や他臓器癌を合併することが知られているが、その発癌機序、遺伝子異常は明らかにされていない。また、SPS は、serrated polyp ではない腺腫(adenoma) を比較的高頻度に合併することも報告されており、腺腫からの発癌経路も考えられる。さらに、SPS は家系内に複数の患者を認めることが報告され、少なくともその一部は遺伝性を有すると考えられているが、その詳細は不明である。研究代表者は、これまで SPS30 例を診断し、この 30 例のうち 37% (11/30) と高頻度で大腸癌の合併を認めた。また、興味深いことに、67% (20/30) に腺腫の合併も認めた。研究代表者は、SPS における発癌機序を調べるために、予備実験として複数例のポリープ、癌の遺伝子異常を解析した。Case 5 においては、大部分のポリープ(SSL)では BRAF 変異が認められ、癌合併病変 (cancer in SSL) の癌部では MLH1 の発現低下も認められた。しかし、Case 7 では、5 個の SSL では BRAF 変異を認めたが、3 個の腺腫では APC 変異 (及び カテニン蓄積) と KRAS 変異を認め、癌合併病変 (cancer in adenoma) の癌部では p53 蓄積を認めた。すなわち、同じ SPS 症例でも Case5 は serrated pathway、Case 7 は adenoma-carcinoma sequence による発癌が示唆された。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、まず多数の SPS 症例を対象に各ポリープにおける遺伝子異常を調べ、点突然変異の頻度や変異パターンを明らかにする。また、明らかに遺伝性を有する SPS 症例を対象に次世代シーケンサーを用いて末梢血 DNA の全エクソームシーケンスを行い、変異遺伝子を検索する。変異の認められた遺伝子の中で、遺伝子修復に関わる遺伝子を中心に検索を行い SPS の原因遺伝子を同定するとともに、SPS の発癌機序を明らかにする。本研究の特色は、SPS という比較的新しい疾患におけるポリープの遺伝子異常を調べるとともに、次世代シーケンサーを用いて血液中 DNA の全エクソームシーケンスを行い、原因遺伝子を同定することである。SPS は、未だ十分に認識されていない疾患概念であり、また本症候群には高率で大腸癌や他臓器癌を合併することから、これらの原因遺伝子を明らかにすることは癌予防、さらにはこれらの癌治療という観点から極めて重要である。

## 3. 研究の方法

本研究では、以下の 3 つのステップで SPS の原因遺伝子を同定し、発癌機序を明らかにする。

(1) SPS 30 症例またはそれ以上の症例を対象に、各ポリープ及び癌の生検または EMR 組織を用いて BRAF、RAS、APC、p53、 $\beta$ -カテニンなどの遺伝子異常を調べるとともに、その変異パターンを明らかにする。

(2) 明らかに遺伝性を有する SPS 症例とその家族 (SPS と非 SPS 症例) を対象に、末梢血より DNA を抽出して次世代シーケンサーにより全エクソームシーケンスを行う。

(3) 変異の認められた遺伝子について、特に遺伝子修復に関わる遺伝子を中心に、Leiden Open Variation Database (LOVD) や Clin Var などのデータベースにより解析を行い、原因遺伝子を同定する。また、癌組織の体細胞変異を調べることにより発癌機序を明らかにする。

## 4. 研究成果

SPS における大腸癌合併率は 41%(18/44)であり、男女比 12:6、大腸癌診断時の平均年齢は 62 (52.25-63.75) 歳であった。adenoma の合併率は 73%(32/44)で adenoma を有する症例では大腸癌の合併率が有意に高かった (大腸癌症例 94%(17/18) vs 非大腸癌症例 62%(16/26)  $p=0.0157$ )。単変量解析では、その他に年齢、性、診断 criteria、ポリープの分布、他臓器癌の既往などは有意差を認めなかった。癌を合併するリスクを多変量解析により検討したところ、同様に adenoma の存在が高リスクを示した。癌組織の遺伝子解析では、4 病変が serrated pathway の MSS 癌、1 病変が MSI-H 癌、11 病変が adenoma-carcinoma sequence による発癌が強く示唆された。【結論】SPS における大腸癌の合併率は 41%と高かった。SPS における adenoma の合併率は 73%と高く、大腸癌のリスク因子であることが示唆された。SPS に合併する大腸癌は、serrated-carcinoma pathway(28%)のみならず、adenoma-carcinoma sequence(61%)も少なからず存在し、SP のみならず adenoma も切除する重要性が示唆された。また、興味深いことに serrated-carcinoma pathway から発癌した病変は 80%が右側結腸癌であり、adenoma-carcinoma pathway は 78%が左側結腸癌であった。これらの結果は、SPS の左側及び右側結腸の SP、腺腫の発癌ポテンシャルが大きく異なることが想定される。また、serrated-carcinoma pathway から発癌した病変は全例、SPS 診断基準(1)であり、SP からのダイレクトな発癌経路が想定され、adenoma-

carcinoma pathway から発癌した病変の約 8 割は大腸全体に鋸歯状腫瘍を 20 個以上有する SPS 診断基準(2)を満たしており、大腸粘膜自体の同時多発的なメチル化を背景として、腺腫から癌へと進展する新たな経路が想定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura Fumika, Sato Yasushi, Okamoto Koichi, Fujino Yasuteru, Mitsui Yasuhiro, Kagemoto Kaizo, Kawaguchi Tomoyuki, Miyamoto Hiroshi, Muguruma Naoki, Sonoda Tomoko, Tsuneyama Koichi, Takayama Tetsuji	4. 巻 57
2. 論文標題 Colorectal carcinoma occurring via the adenoma carcinoma pathway in patients with serrated polyposis syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 286 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01858-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村文香, 影本開三, 高山哲治.
2. 発表標題 Serrated polyposis syndromeにおける癌の発症リスクと発癌機序の検討.
3. 学会等名 第28回消化器関連学会週間(JDDW)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村文香, 岡本耕一, 影本開三, 喜田慶史, 田中久美子, 北村晋志, 佐藤康史, 宮本弘志, 六車直樹, 高山哲治
2. 発表標題 Serrated polyposis syndrome に合併した大腸癌の臨床病理学的特徴ならびに発癌機序の検討
3. 学会等名 GI week 第17回消化管学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村文香, 岡本耕一, 影本開三, 田中久美子, 藤野泰輝, 北村晋志, 佐藤康史, 宮本弘志, 六車直樹, 高山哲治
2. 発表標題 Serrated polyposis syndromeの臨床病理学的特徴ならびに発癌機序の検討
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本耕一、中村文香、高山哲治
2. 発表標題 Serrated polyposis syndrome に合併した左側及び右側大腸癌の臨床病理学的特徴ならびに発癌機序の解析
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022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
研究分担者	高山 哲治  (TAKAYAMA Tetsuji)  (10284994)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授   (16101)	
研究分担者	中村 文香  (NAKAMURA Fumika)  (70793743)	徳島大学・病院・特任助教   (16101)	
研究分担者	六車 直樹  (MUGURUMA Naoki)  (90325283)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・徳島大学専門 研究員   (16101)	

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