

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08367

研究課題名(和文) RNAシーケンスによる大腸鋸歯状腺腫の発癌機構の解明と分子標的治療の基盤確立

研究課題名(英文) Assessment of molecular mechanisms of cancer development in colorectal serrated lesions

研究代表者

太田 亮介 (Ryosuke, OTA)

金沢大学・がん進展制御研究所・研究協力員

研究者番号：40767935

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)：発現解析に適した病変が得られなかったため、大腸鋸歯状病変において、癌関連遺伝子の遺伝子変異・メチル化解析と、免疫組織化学を行なった。遺伝子変異プロファイルの違い、メチル化された遺伝子の違いによって、管状腺腫を前癌病変とする発癌経路(腺腫癌連関)、無茎性鋸歯状病変を前癌病変とする serrated-neoplasia 経路とは異なる、traditional serrated adenoma (TSA) を前癌病変とする第3の大腸発癌経路(alternative serrated pathway)の存在が示された。また、TSAを前癌病変とする発癌経路が複数存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、詳細には明らかにされていなかった traditional serrated adenoma (TSA) を前癌病変とする第3の大腸発癌経路(alternative serrated pathway)の存在が示された。また、TSAを前癌病変とする発癌経路が複数存在することが示唆された。さらに、大腸鋸歯状病変の組織学的分類に際しての、SMOC1遺伝子メチル化の重要性が示された。今回の研究成果が、TSAが前癌病変だと想定されている化学療法抵抗性で予後が悪い大腸癌の治療開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：To clarify molecular and clinicopathological characteristics of serrated lesions, we performed mutation and methylation analyses of cancer-associated genes in 78 lesions including traditional serrated adenomas (TSAs) and sessile serrated adenomas (SSAs). First, we confirmed that mutations in genes associated with Wnt signaling play a greater role in the carcinogenesis of TSAs than SSAs. Second, we confirmed that SMOC1 methylation is very specific to TSAs. Third, we detected significant differences in clinicopathological and molecular variables between TSAs with KRAS or BRAF mutation, which may indicate the presence of separate carcinogenic pathways among TSAs.

研究分野：消化器癌

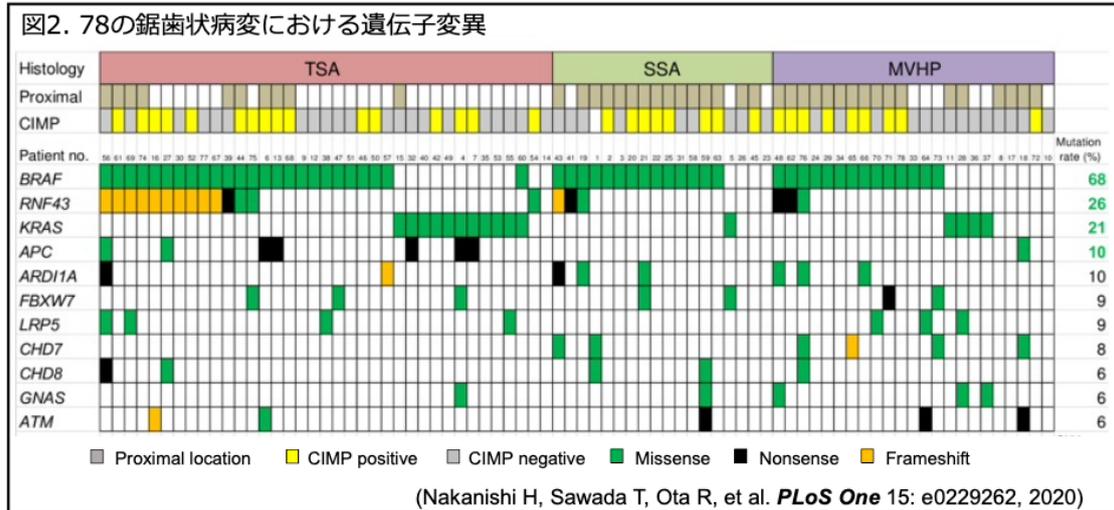
キーワード：大腸癌

4. 研究成果

変異解析では、SSA の 78% に *BRAF* 遺伝子変異が認められた一方、TSA の 64% に *BRAF* 遺伝子変異、31% に *KRAS* 遺伝子変異が認められ、*BRAF* と *KRAS* は相互排他的であった (図 2)。 *RNF43* 遺伝子変異は SSA の 17%、TSA の 38% に認められた。 *RNF43* を含む Wnt シグナル関連遺伝子の変異は、SSA に比べて TSA で頻度が高く (28% vs. 65%, $p < 0.01$)、TSA の発生における Wnt シグナル経路の重要性が確認された。

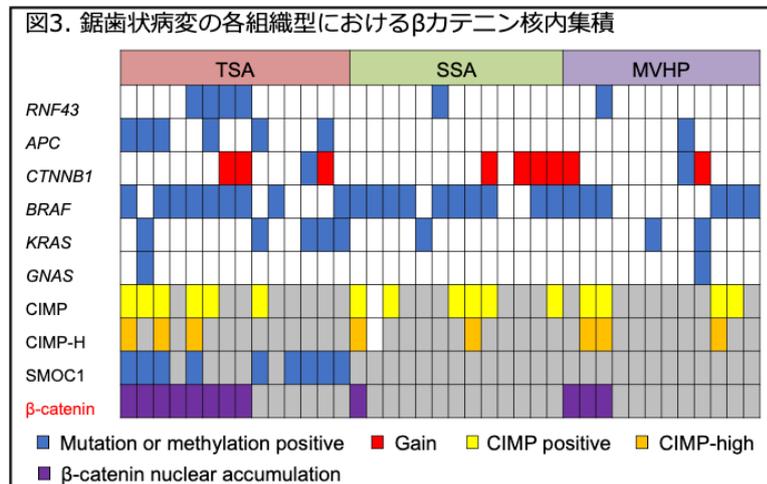
一方、メチル化解析では、SSA における CIMP の頻度は 44%、TSA における頻度は 42% であり、両者に差は認めなかった (図 2)。 *SMOC1* のメチル化は SSA には認められず、TSA の 54% に認められた ($p < 0.01$)。

SSA と比較して、Wnt シグナル経路関連分子の遺伝子変異と、*SMOC1* 遺伝子メチル化を高率に伴っていたため、TSA は SSA とは異なる発癌経路 (alternative serrated pathway) に属しているものと考えられた。



免疫組織化学では、 β カテニンの核内集積が全 39 病変中 12 病変 (31%) に、組織別では、SSA の 8%、TSA の 57% に認められた ($p = 0.01$) (図 3)。また、*RNF43* 遺伝子変異陽性の病変で高頻度であった (83% vs. 21%, $p < 0.01$)。

TSA を *KRAS* 遺伝子変異、*BRAF* 遺伝子変異陽性例に分類すると、*BRAF* 変異陽性 TSA では、*RNF43* 変異、高度 CIMP が高頻度であった。一方で、*KRAS* 変異陽性 TSA では *SMOC1* メチル化の頻度が高かった。そのことから、TSA からの発現経路は複数存在することが示唆された。



まとめると、本研究の結果から、従来提唱されてきた管状腺腫を前癌病変とする adenoma-carcinoma sequence、SSA を前癌病変とする serrated-neoplasia pathway とは異なる、TSA を前癌病変とする第 3 の大腸発癌経路 (alternative serrated pathway) の存在が確認された。さらに、TSA を前癌病変とする発癌経路において、Wnt シグナル関連遺伝子変異、遺伝子メチル化の重要性が示唆された。加えて、TSA を前癌病変とする第 3 の発癌経路において、*BRAF* 変異陽性病変と *KRAS* 変異陽性病変は、独立した異なる発癌経路に属することが示唆された。

残念ながら本研究では行い得なかったが、大腸進行癌も含めた更なる分子病理学的な検討が、鋸歯状病変が前癌病変と想定されている、化学療法抵抗性で予後が悪い大腸癌の治療開発に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0229262	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 -

1. 著者名 Ota R, Sawada T, Tsuyama S, Sasaki Y, Suzuki H, Kaizaki Y, Hasatani K, Yamamoto E, Nakanishi H, Inagaki S, Tsuji S, Yoshida N, Doyama H, Minato H, Nakamura K, Kasashima S, Kubota E, Kataoka H, Tokino Ta, Yao T, Minamoto T	4. 巻 252
2. 論文標題 Integrated genetic and epigenetic analysis of cancer related genes in non ampullary duodenal adenomas and intramucosal adenocarcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 330 ~ 342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/path.5529	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	源 利成 (MINAMOTO Toshinari) (50239323)	金沢大学・がん進展制御研究所・教授 (13301)	
研究分担者	澤田 武 (SAWADA Takeshi) (60345626)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山本 英一郎 (YAMAMOTO Eiichiro) (60567915)	札幌医科大学・医学部・訪問研究員 (20101)	
研究分担者	佐々木 泰史 (SASAKI Yasushi) (70322328)	札幌医科大学・医療人育成センター・教授 (20101)	

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