

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06908

研究課題名（和文）腺窩上皮型胃癌における臨床病理学および網羅的分子解析

研究課題名（英文）Clinicopathological and molecular analysis of foveolar type gastric cancers

研究代表者

上杉 憲幸 (Uesugi, Noriyuki)

岩手医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10291618

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：胃腺窩上皮型癌は細胞異型が軽度な癌腫であるが、細胞増殖能、染色体コピー数変化の観点からは通常型胃癌と同程度の分子異常を有する癌腫であることが明らかになってきた。最終年度においては、パラフィン切片から抽出したDNAを用いて、次世代シーケンサー（Next generation sequencing, NGS）を使用して、胃腺窩上皮癌について各種遺伝子の変異解析を行った。解析可能であった30例の腺窩上皮癌においてはKRAS（2例）、TP53（2例）、APC（1例）変異が認められたが、いずれも頻度が低く、低異型度および高異型度通常型胃癌と比較して、変異の頻度に有意差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃腺窩上皮型癌は細胞異型が軽度な高分化型の癌腫であるが、細胞増殖能、染色体コピー数変化、遺伝子変異異常の観点からは、通常型胃癌と同程度の分子異常を有する癌腫であることが明らかとなった。今回の研究では胃腺窩上皮型癌の発生・進展に関わる分子病型は必ずしも明らかには出来なかったが、臨床病理学的特徴に加え、分子学的特徴を把握することは、胃腺窩上皮型癌の発生・進展について理解を深めるために重要である。これらの情報は胃腺窩上皮型癌に罹患した患者さんの、治療法の選択や薬物療法および治療後の経過観察などの、臨床的な取扱いに関して重要な情報となる可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：Foveolar type gastric cancer is a well-differentiated carcinoma with mild cellular atypia, but it has been clarified that it has molecular abnormalities at the same level as ordinary gastric cancer in terms of cell proliferation ability and chromosome copy number changes. In the final year, we used a next-generation sequencer to analyze the mutations of various genes in gastric crypt epithelial carcinoma using DNA extracted from paraffin sections. In the 30 cases of gastric crypt epithelial carcinoma that could be analyzed, KRAS (2 cases), TP53 (2 cases), and APC (1 case) mutations were found, but the frequency of all mutations was low, and no significant difference was observed in the frequency of mutations compared to low-grade and high-grade ordinary gastric cancer.

研究分野：消化器腫瘍

キーワード：胃癌 腺窩上皮型癌 分子異常

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在胃癌については、分子病理学的プロファイルから4つの分子病型に分類されることが明らかになっている。胃癌の組織学的および細胞学的形態は多様であり、さらに細分化された分類が各癌腫の特徴を理解するためには重要であると考えられる。腺窩上皮型胃癌は胃型分化型胃癌の亜型のひとつである。比較的稀な腫瘍のため、臨床病理学的および分子病理学的特徴が十分に明らかになっているとは言い難い。本腫瘍は組織学的に低異型度の腫瘍の頻度が高いにもかかわらず、これまでの検討では細胞増殖能も高く、多数の分子異常を有することが確認され、より悪性度の高い腫瘍への進展を来す可能性が示唆される。したがって本腫瘍に関しては、より早期の診断や治療が望ましいと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では腺窩上皮型胃癌の網羅的分子解析を行い、本腫瘍の発生・進展および悪性度に関わる分子病型を確立することを目的とする。加えて、生検検体による解析および内視鏡像との対比を行い、本腫瘍の早期発見・治療のための有用な情報を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

内視鏡的切除が施行された胃腺窩上皮型癌および通常型胃癌について臨床病理学的検討、病理組織学的検討を行う。加えて、免疫組織学的解析(細胞増殖能、粘液形質、等)を行った。内視鏡的切除標本のパラフィン切片からDNAを抽出して、Allelic imbalance (AI)解析、DNAコピー数解析、DNAメチル化解析および次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子変異解析を行う。解析結果を通常型胃癌と比較検討し、胃腺窩上皮型癌の分子病型を確立する。

### 4. 研究成果

これまで我々は内視鏡的に切除された腺窩上皮型胃癌について解析を行い、胃通常型腺癌と比較することで臨床病理学的および分子病理学的特徴について報告を行なっている。これまでの解析で、胃腺窩上皮癌は低異型度の腫瘍の頻度が高いにもかかわらず、高い細胞増殖能を示す腫瘍が多くみられ、細胞増殖能を反映するKi-67陽性細胞率は通常型胃癌と同程度であることが明らかとなっている。エピゲノムな異常では、2パネル法を用いたDNAメチル化解析で、通常型胃癌と比較して低メチル化状態を示す腫瘍の頻度が高く、高メチル化状態を示す腫瘍の頻度が低いことが明らかとなった。ゲノムの異常としては、allelic imbalance (AI)解析において、染色体1p, 5q, 18q, 22qにおけるAIの頻度が通常型胃癌と比較して高いことを明らかにした。最終年度においては、パラフィン切片から抽出したDNAを用いて、次世代シーケンサー(Next generation sequencing, NGS)を使用して、胃腺窩上皮癌について各種遺伝子の変異解析を行

った。解析可能であった 30 例の腺窩上皮癌においては KRAS (2 例)、TP53 (2 例)、APC (1 例) 変異が認められたが、いずれも頻度が低く、低異型度および高異型度通常型胃癌と比較して、変異の頻度に有意差は認められなかった。

胃腺窩上皮型癌の分子病型については必ずしも明らかに出来なかったが、通常型胃癌と同程度の分子異常を有することが明らかにされた。

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<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 菅井 有<br><br>(Sugai Tamotsu)<br><br>(20187628) | 岩手医科大学・医学部・非常勤講師<br><br><br><br>(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 |
|---------|---------|
|         |         |