

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 近藤 修平
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1102 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 十二指腸癌の臨床病理学的・分子病理学的特徴

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 西條 康夫
副査 准教授 大橋 瑠子

博士論文の要旨

[背景]

非乳頭部十二指腸癌は稀な疾患であり、その臨床病理学的特徴、組織発生、発癌機序などについて十分には解明されていない。また、Vater 乳頭口側と肛門側では Brunner 腺の存在により組織構築成分が異なっており、十二指腸癌の研究も、発生部位を十分に考慮して行う必要がある。

同じ腸管の癌でも、十二指腸癌に比べ大腸癌では、その発生に関わる遺伝子変異や細胞形質の研究が大きく先行している。非遺伝性大腸癌の発生・生長には、①Adenoma-carcinoma sequence: 腺腫を前駆病変として、APC、KRAS、p53 等の遺伝子の段階的変異により癌が発生・生長する、②Serrated neoplasia pathway: 過形成性ポリープや SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp) 等の鋸歯状病変を前駆病変として、BRAF 遺伝子変異、CIMP (CpG island methylation phenotype)、ミスマッチ修復遺伝子の一つである MLH1 の機能不全による MSI-H (microsatellite instability: 遺伝子不安定性) により癌が発生・生長する、の2つ経路が確立されている。細胞形質には、組織特異性のあるムチンコア蛋白 (胃腺窩上皮細胞に発現する MUC5AC、胃幽門腺細胞と Brunner 腺に発現する MUC6、杯細胞に発現する MUC2) と小腸吸収上皮刷子縁に発現する CD10 に対する免疫染色を用いた粘液形質分類があり、それと癌の組織発生や生物学的悪性度との関連についての検討がなされてきている。

先行する大腸癌の遺伝子変異や粘液形質研究を背景として、近年では十二指腸癌についても、遺伝子変異や粘液形質等が検討されているが、十二指腸癌の発生部位に焦点を当てた系統的検討はなされてきていない。本研究では、十二指腸癌外科切除例を用いて、発生部位を Vater 乳頭口側と肛門側とに分け、それらの臨床病理学的特徴と分子病理学的特徴 (粘液形質、p53 蛋白過剰発現、KRAS、GNAS、BRAF 遺伝子変異、CIMP 解析、MSI 解析) を検討し、十二指腸癌の組織発生と発癌機序について考察した。

[方法]

ホルマリン固定外科切除非乳頭部十二指腸癌 44 症例 44 病変を対象とした。対象例のパラフィンブロックを用いて、ヘマトキシリン・エオジン染色、ビクトリア青弾性線維染色、免疫染色 (MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10、D2-40、p53) および DNA を抽出して遺伝子検索 (KRAS、GNAS、BRAF 遺伝子変異、CIMP 解析、MSI 解析) を行った。組織所見は癌の組織型、深達度、浸潤増殖様式、神経侵襲、静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転

移、癌周囲組織を評価した。MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 免疫染色で癌の粘液形質を胃型、胃腸混合型、腸型（小腸型と大腸型）、粘液欠失型に分類した。MSI 解析は BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24、NR-27 をマーカーとして用い、不安定性が 2 個以上のマーカーで確認されるものを MSI-H と定義した。CIMP 解析は CACNA1G、IGF2、NEUROG1、RUNX3、SOCS1 をマーカーとして用い、3 個以上のマーカーで PMR が 10 より大きいものを CIMP+ と定義した。

[結果]

十二指腸癌 44 例のうち、68%は Vater 乳頭口側に、32%は肛門側に存在していた。Vater 乳頭口側の癌では深達度 pT4b 症例の頻度が有意に高く、分化型腺癌の頻度が有意に低かった。粘液形質の検討では、十二指腸癌の 45%が胃型、20%が胃腸混合型、5%が小腸型、14%が大腸型、16%が粘液欠失型であったが、Vater 乳頭口側の癌は肛門側の癌に比べ胃型が有意に高頻度であった。KRAS 変異を 48%、GNAS 変異を 15%、BRAF 変異を 8%の症例で認めた。p53 蛋白過剰発現は 25%、CIMP+は 35%、MSI-H は 15%であった。発生部位別（Vater 乳頭口側と肛門側）に、粘液形質と遺伝子変異との対応をみると、KRAS 変異は粘液形質との間に一定の傾向はなく、発生部位による違いも認めなかった。GNAS 変異は Vater 乳頭口側発生癌にのみ認められ、5/6 が胃型、1/6 が胃腸混合型であった。GNAS 変異 6 例は全例が MUC6 を発現していた。また、GNAS 変異の 67%は KRAS 変異も併存していた。BRAF 変異も Vater 乳頭口側発生癌にのみ認められたが、粘液形質との間には一定の傾向はなかった。KRAS 変異と BRAF 変異は完全に排他的であった。p53 蛋白過剰発現と CIMP+も粘液形質との間に一定の対応関係はなく、発生部位による発現の違いも認められなかった。BRAF 遺伝子変異 3 例中 CIMP+であったものは 1 例のみであった。

[考察と結論]

GNAS 変異は Vater 乳頭口側の癌でのみ認められ、GNAS 変異症例は MUC6 発現陽性症例が多く、Vater 乳頭口側発生癌では、Brunner 腺、胃腺窩上皮化生、異所性胃粘膜などを発生母地とするものが存在すると推定された。一方 Vater 乳頭肛門側発生癌では、adenoma-carcinoma sequence による発癌も想定された。十二指腸癌全体でも BRAF 変異、CIMP+、MSI-H の併存例はなく、大腸にみられる serrated neoplasia pathway をたどるものは極めて稀と考えられた。

十二指腸癌は Vater 乳頭口側か肛門側かにより、組織発生や発癌機序が異なる可能性が示唆され、十二指腸癌の組織発生や発癌機序の更なる解明には、早期病変の検討が必要あるが、検討に際しては発生部位を Vater 乳頭口側か肛門側かに分けることが必須である。

審査結果の要旨

Vater 乳頭肛門側発生癌では、adenoma-carcinoma sequence による発癌も想定された。十二指腸癌は Vater 乳頭口側か肛門側かにより、組織発生や発癌機序が異なる可能性が示唆され、十二指腸癌の組織発生や発癌機序の更なる解明には、早期病変の検討が必要あるが、検討に際しては発生部位を Vater 乳頭口側か肛門側かに分けることが必須であることを明らかにしており、学位論文としての価値に値する。