

氏 名	仲 山 貴 永
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 2 6 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 9 月 8 日
学 位 論 文 題 目	Lineage analysis of early and advanced tubular adenocarcinomas of the stomach: continuous or discontinuous?  ( 胃 分 化 型 腺 癌 の 系 譜 解 析 : 早 期 癌 と 進 行 癌 の 比 較 )
審 査 委 員	主 査 教 授 松 浦 博 副 査 教 授 西 克 治 副 査 教 授 藤 山 佳 秀

## 論文内容要旨

※整理番号	631	(ふりがな) 氏名	なか やま たか ひさ 仲 山 貴 永
学位論文題目	Lineage analysis of early and advanced tubular adenocarcinomas of the stomach: continuous or discontinuous? (胃分化型腺癌の系譜解析：早期癌と進行癌の比較)		
目的	<p>早期分化型胃癌に対しては、進行癌への進展を防ぐために、積極的に切除が行なわれている。しかし、早期癌と進行癌が系譜上どの程度連続しているのかは不明であり興味深い問題でもある。この点を調べるために、早期癌と進行癌の粘膜病変との間、および進行癌の粘膜部と浸潤部との間で染色体および遺伝子コピー数を比較した。そのさい、これまで未分化型胃癌の早期から進行期への進展に 8q+と TP53 の不活化が関与していることを報告してきたことから、8q に位置する MYC と TP53 に注目した。</p>		
方法	<p>材料には粘膜内癌 13 例、粘膜下層浸潤癌 6 例、進行癌 9 例を含む 28 例の外科的に切除された胃分化型腺癌組織を用い、p53 の免疫染色と、Laser microdissection で採取した腫瘍細胞の DNA による染色体 CGH、Array CGH と TP53 (Exon 5-8) の変異解析を行った。</p>		
結果	<p>●p53 の免疫染色 粘膜内癌 13 例中 8 例、粘膜下層浸潤癌 6 例全て、進行癌 9 例中 4 例で陽性となった。また、進行癌 9 例中 3 例は null パターンを示した。</p> <p>●染色体 CGH 粘膜内癌 10 例、粘膜下層浸潤癌 6 例、進行癌 9 例に対して行った。進行癌では 4q+および 11q+がそれぞれ 9 例中 6 例、2 例に見られたのに対して、早期癌 16 例では 4q+を示すものはなく (p=0.005)、11q+は 11 例に確認できた (p=0.0414)。</p> <p>●array CGH 粘膜内癌 13 例、粘膜下層浸潤癌 3 例、進行癌 6 例に対して行った (浸潤癌では、粘膜内の最も異型の弱い成分と粘膜外浸潤部の 2 箇所から採取した)。遺伝子コピー数の増減をそれぞれ +/- で示すと、粘膜内癌 13 例では、MYC<sup>-</sup> and TP53<sup>+</sup> は 9 例、MYC<sup>+</sup> and/or TP53<sup>-</sup> は 3 例で</p>		

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

あった。浸潤癌の粘膜内病変は、9例中7例で *MYC*<sup>-</sup> and *TP53*<sup>+</sup> を示し、*MYC*<sup>+</sup> or *TP53*<sup>-</sup> を示したものはなかった。粘膜外浸潤部は、9例中1例(粘膜下層浸潤癌)で *MYC*<sup>-</sup> and *TP53*<sup>+</sup> を示し、6例(1例の粘膜下層浸潤癌と5例の進行癌)で *MYC*<sup>+</sup> and/or *TP53*<sup>-</sup> を示した。粘膜部と浸潤部との間での、各染色体のコピー数変化の共通性は、粘膜下層浸潤癌3例のすべてに見られたが、進行癌6例ではいずれにも見られなかった。

● *TP53*の変異解析 (array CGH と共通の DNA サンプルを用いた。)

粘膜内癌1例、粘膜下層浸潤癌2例、進行癌4例(いずれも粘膜外浸潤部のみ)で変異を確認できた。粘膜内癌1例(M12)は Exon-8 の heterozygous な変異を含んでいたが、他はいずれも hemizygous な変異であった。また、*TP53*の変異を確認できたものは、いずれも p53 の免疫染色が陽性もしくは null パターンを示したが、p53 陰性例に変異を示すものはなかった。p53<sup>+</sup>/null のものに限ると、*TP53* の変異は粘膜部より粘膜外浸潤部で有意に多く確認できた。(p=0.0237)

#### 考察

今回の染色体 CGH の結果は、array CGH の結果とかなり異なった。これは両者の標識の違いによると考えられる。同じ標識方法で比較すると、染色体 CGH でも、早期癌と進行癌との間で染色体コピー数の有意な差を確認できた。このことは、早期癌と進行癌の系譜上の重なりが小さいことを示唆している。

array CGH では、進行癌の粘膜成分と浸潤成分との間に *MYC* および *TP53* コピー数の不一致が見られ、全染色体のコピー数構成でも共通性は見られなかった。進行癌の粘膜に残存する腫瘍成分は粘膜外浸潤部の前駆病変ではなく、偶然存在した別の粘膜内癌である可能性が考えられる。一方、粘膜下層浸潤癌の全てで粘膜成分と浸潤成分との間に共通した染色体の切断点とコピー数変化を確認でき、また遺伝子レベルでも3例中2例で矛盾しない結果となった。このことから、粘膜下層浸潤癌の粘膜病変は、浸潤部の前駆病変であると考えられる。免疫染色で陽性もしくは null の変異パターンを示す例では、シーケンス解析で hemizygous な *TP53* 変異がみられ、*TP53* の完全な不活化を示している。*MYC* 遺伝子のコピー数増加も多数の癌種でよく知られており、胃癌においても *MYC*<sup>+</sup>/*TP53*<sup>-</sup> が aggressive な性質と考えられる。

今回検索した早期癌の中に、aggressive な形質(*MYC*<sup>+</sup>/*TP53*<sup>-</sup>)を示すものが少数ながら確認でき、これらが進行癌の真の前駆病変である可能性がある。一方で、粘膜下層浸潤癌で dormant な形質(*MYC*<sup>-</sup>/*TP53*<sup>+</sup>)を示す1例があったが、このような例は、進行癌になりにくい早期癌と考えられる。

#### 結論

分化型胃癌では、早期癌と進行癌との系譜上の連続性は、予想以上に乏しいことが示唆された。*MYC*<sup>-</sup> and *TP53*<sup>+</sup> は dormant な腫瘍の、*MYC*<sup>+</sup> and/or *TP53*<sup>-</sup> は aggressive な腫瘍のマーカーとして利用できる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	631	氏名	仲山 貴永
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>欧米では前癌病変とされる胃粘膜内分化型腺癌は、日本では積極的な治療の対象となっている。早期癌と進行癌が系譜上の連続性があるかは不明であり、この点を調べるため分化型腺癌 26 例を用いて、染色体 CGH、array CGH、TP53 変異解析を行い以下の点を明らかにした。</p> <p>1) array CGH の結果では、粘膜内癌で 13 例中 9 例に MYC-かつ TP53+の低悪性度のパターンを、3 例に MYC+かつ/または TP53-の高悪性度のパターンを確認できた。</p> <p>2) 進行癌の浸潤病変では、6 例中 5 例に MYC+かつ/または TP53-の高悪性度のパターンを確認できた。</p> <p>3) 進行癌の真の初期病変と考えられる成分は、MYC+かつ/または TP53-の高悪性度のパターンと想像された。</p> <p>4) 粘膜内癌 11 例中 1 例、粘膜下層浸潤癌 3 例中 2 例、進行癌 6 例中 4 例で TP53 のヘミ接合体変異を確認できた。</p> <p>5) 分化型胃癌では、早期癌と進行癌との系譜上の連続性は予想以上に乏しいことが示唆された。</p> <p>6) MYC-かつ TP53+は低悪性度腫瘍のマーカーとして、MYC+かつ/または TP53-は高悪性度腫瘍のマーカーとして利用できる可能性がある。</p> <p>本論文は胃分化型腺癌の系譜について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 569 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 22 年 9 月 3 日 )</p>			