

審査の結果の要旨

氏名 杉本貴史

本研究は、側方発育型大腸腫瘍（LST）の臨床病理学的特徴を明らかにするため、下部内視鏡検査のデータから疫学的に統計解析を行い、さらにLSTの分子生物学的特徴を明らかにするため、内視鏡治療後検体を用いた遺伝子変異の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. LSTは大腸腫瘍の約3%、Advanced lesionの約14%を占める腫瘍であり、大腸腫瘍の診断学上、症例報告の範疇を超えた、重要な位置を占める疾患であることが明らかとなった。また、LSTは、Advanced lesionという大腸進行癌へ進展するハイリスク群に含まれる病態であるが、同じAdvanced lesionに含まれるPolypoid(隆起型)とIIc(陥凹型)の両者とも異なる臨床的特徴を備えていることが示された。
2. LSTは形態学的にLST-G(顆粒型)とLST-NG(非顆粒型)に分類されるが、この両者間でも臨床的特徴に差を認め、特に発生部位においては、LST-Gは盲腸、上行結腸、直腸と大腸内で離れた位置に多く分布し、LST-NGは肝彎曲を中心とした上行結腸から横行結腸に多く分布するとしている、特異な特徴が示された。
3. 分子生物学的な検討では、大腸腫瘍で頻度の高いKRAS、BRAF、PIK3CAの遺伝子変異をダイレクトシーケンス法を用いて、TP53、CTNNB1、MYCの発現異常を免疫組織化学を用いて検討しているが、LSTとPolypoidの間には有意な差を認めないことが示された。
4. LST-GとLST-NGの形態別に分けると、LST-GはLST-NGよりもKRAS変異が有意に多く、LST-NGはLST-GよりもCTNNB1の発現異常、MYCの発現異常が有意に多いことが示された。CTNNB1の発現異常とMYCの発現異常は、Wntシグナルの活性化を裏付ける所見であり、LST-NGにおいて、Wntシグナルの活性化が重要な役割を担っている可能性が示唆された。そこで、Wntシグナル活性化に関わる因子についてさらに検討が加えられた。
5. 大腸癌において、Wntシグナル活性化に関わる因子として、がん抑制遺伝子のAPCの異常と癌遺伝子のCTNNB1遺伝子の異常が報告されており、その2因子について検討された。LSTでは、CTNNB1の遺伝子変異が0/54例であった。APC遺伝子近傍の5q21-22領域のLOHにつ

いて検討した所、LST-NG は LST-G に比して有意に LOH が多いことが示され、LST-NG において、Wnt シグナルの活性化には APC 遺伝子の LOH が一因として関与していることが示された。

以上、本論文は LST が Polypoid や IIc とは異なる特異な臨床的特徴を有する事を明らかにし、LST-G と LST-NG では、分子生物学的に、特に KRAS 変異と CTNNB1 の発現異常において特徴を異にする事が明らかにされた。本研究は、これまでに明らかにされていなかった、LST の発生部位や担癌率を含む臨床的特徴を示され、LST-NG に Wnt シグナル系の活性化が重要な役割を担う可能性を示された、LST の病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。