




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	内田 政広
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	山岡 吉生 
		副査氏名	吉岡 秀克 
		副査氏名	駒 阿 勉 
<p>論文題目 Genomic profiling of gastric carcinoma in situ and adenomas by array-based comparative genomic hybridization (アレイ CGH 解析による胃上皮内癌および胃腺腫のゲノムプロファイリング)</p> <p>論文掲載雑誌 Journal of Pathology</p> <p>進行胃癌におけるゲノムコピー数異常はすでに多数報告されているが、早期胃癌や前癌病変と考えられている胃腺腫に関しての報告はほとんど見られない。そこで、本研究では、胃上皮内癌 (CIS) と胃腺腫 (high grade adenoma; HGA および low grade adenoma; LGA) 検体よりゲノム DNA を抽出し、アレイ CGH 法を用いてゲノムコピー数異常を網羅的に解析し、胃癌の発症に重要なゲノム異常や、HGA と LGA で異なるゲノム異常を検討した。内視鏡的粘膜下層切開術にて切除された CIS20 例、胃腺腫 20 例を用いた。胃腺腫は HGA13 例、LGA7 例に分類された。検体は、ホルマリン固定、パラフィン包埋されたものを使用し、アレイ CGH 解析を行った。</p> <p>CIS で高頻度に認められた異常は 8q、20q の増幅、5q、17p の欠失であった。以前行った進行胃癌におけるコピー数異常と比較すると、20p、20p12、1q42、3q27、13q34 の増幅、4q34-qter、4p15、9p21、16q22、18q21、3p14 の欠失は、CIS では頻度が低く、進行胃癌に特徴的な異常と考えられた。</p> <p>胃腺腫を HGA、LGA に分けたところ、HGA で高頻度にみられた 7pq、8q の増幅が LGA では全く認められず、HGA に重要と考えられた。一方、7q21.3-、q22 の増幅、5q の欠失は、HGA、LGA で差がなく、胃腺腫発症に関与すると考えられた。8q の増幅は HGA のほか CIS で高頻度に認められたことから、胃癌発症に重要であると示唆された。20q の増幅と 17p の欠失は、CIS では高頻度であるが、HGA では低頻度であり、HGA から CIS への進行に重要であると示唆されるが、HGA を介さない胃癌発症の経路の存在も示唆され、さらなる研究が必要である。</p> <p>今回の研究により、LGA、HGA、CIS間でコピー数異常のパターンが異なっており、これら3つを区別した分類法 (Vienna分類) の有用性が証明されたことは意義深い。しかし症例数は少なく、今回の研究で認められた有意差は、さほど顕著でもないため、特にLGAとHGAの違いを明確に示すデータが得られたとは考えにくい。しかし、この研究は、胃癌発症の機序を調べる上での様々なヒントを与えてくれるものであり、今後この研究の手法は様々な応用性を持つものと考えられ、審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 内田 政広

論 文 題 目

Genomic profiling of gastric carcinoma in situ and adenomas by array-based comparative genomic hybridization

(アレイ CGH 解析による胃上皮内癌および胃腺腫のゲノムプロファイリング)

要 旨

〔 緒言 (目的) 〕

従来、癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化は、ゲノムコピー数に異常のある染色体領域に起こりやすいと報告されている。このため、癌患者におけるゲノムコピー数の変化を詳細に解析することは分子レベルでの発癌、進展のメカニズムを知るために有効なアプローチといえる。

進行胃癌におけるゲノムコピー数異常はすでに多数報告されているが、早期の胃癌については報告がなく、前癌病変と考えられている胃腺腫に関してもほとんど報告がない。そこで今回我々は胃上皮内癌 (CIS) と胃腺腫 (high grade adenoma (HGA)、low grade adenoma (LGA)) 検体よりゲノム DNA を抽出しアレイ CGH 法を用いてゲノムコピー数異常を網羅的に解析し、胃癌の発生に重要なゲノム異常や HGA と LGA で異なるゲノム異常を検討した。

〔 研究対象および方法 〕

大分県厚生連鶴見病院消化器科において ESD (内視鏡的粘膜下層切開術) にて切除された胃上皮内癌 (CIS) 20 例、胃腺腫 20 例を用いた。さらに胃腺腫は high grade adenoma (HGA) 13 例、low grade

adenoma (LGA) 7例に分類された。使用した検体はホルマリン固定、パラフィン包埋されたものを使用した。CIS、HGA、LGAはVienna分類ではそれぞれCategory 4.2、Category 4.1、Category 3に相当する。40例全例よりゲノムDNAを抽出し、アレイCGH解析を行った。使用したCGHアレイは約236,000個のオリゴヌクレオチドプローブを搭載し、平均解像度は6.4 kbであった。

【結果および考察】

CIS (Vienna Category 4.2) で高頻度に認められたコピー数異常は8q (85%)、20q (50%)の増幅、5q (50%)、17p (50%)の欠失であった (カッコ内は頻度を表す)。今回解析したCISのコピー数異常を以前当教室で解析、報告した進行胃癌のコピー数異常と比較したところ、20q、20p12、1q42、3q27、13q34の増幅、4q34-qter、4p15、9p21、16q22、18q21、3p14の欠失は進行胃癌と比較してCISで頻度が低く、進行胃癌に特徴的な異常と考えられた。とくに20qの増幅の頻度は進行胃癌とCISで有意に異なり ($p=0.0002$)、胃癌の進行に重要なコピー数異常と考えられた。

胃腺腫をHGA (Vienna Category 4.1) およびLGA (Vienna Category 3) に分類しコピー数異常を比較したところ、HGAで高頻度にみられた7pq (54%)、8q (62%)の増幅はLGAでは全くみられないことが分かった。これらの異常がHGAに重要と示唆された。一方、7q21.3-q22.1の増幅、5qの欠失はHGA、LGAで頻度に差はなく、これらの異常は胃腺腫の発生に関与することが示唆された。

8qの増幅がHGAおよびCISでともに最も高頻度の異常として検出された。LGAでこの異常は全く検出されず、今までの多くの報告にてHGAはLGAと比較し癌化の危険性が高く、8qの増幅は胃癌発生に重要であると示唆された。

20qの増幅と17pの欠失はCISで高頻度にみられたが (ともに50%)、HGAでは頻度が低かった。これらの異常はHGAからCISへの進行に重要とも示唆されたが、HGAを経由しない胃癌発生の経路の存在も示唆され、さらなる研究が必要である。

【結語 (まとめ)】

アレイCGHによる網羅的なコピー数異常解析により、Vienna分類のCategory 3 (LGA)、Category 4.1 (HGA)、Category 4.2 (CIS) 間でのコピー数異常のパターンが全く異なることが本研究で示され、Vienna分類の有用性がゲノムレベルで示された。