

論文内容要旨

論文題目

膵管内乳頭粘液性腫瘍の組織亜型における
遺伝子異常についての相互関係の分子病理学的解析

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座
氏 名：小林 敏一

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景と目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal mucinous papillary neoplasm：IPMN）は、膵管内の腫瘍性上皮が多様な乳頭状構造をとりながら増殖する嚢胞性腫瘍で、gastric type、intestinal type、pancreatobiliary type、oncocytic type の4つの subtype に亜分類され、臨床病理学的特徴と関連する。しかし、subtype 発生の分子機構は不明である。仮説として、IPMN subtype は founder となる subtype からその他3つの subtype へと変化して発生するのか、または、それぞれが独立して発生するのかが考えられる。本研究の目的は IPMN における subtype の発生機序を明らかにすることにある。【方法】複数の subtype が認められる IPMN 症例（Multiple subtypes 症例と呼称）をモデルとして subtype 毎の分子プロファイルを詳細に解析し、それらの相互関係を明らかにすることで検証した。対象症例は2010-2015年に東北大学病院で切除され subtype 分類した IPMN107例で、Multiple subtypes 症例から顕微的に subtype 毎に採取した103個の病変を、膵腫瘍関連38遺伝子パネルを用いて次世代型シーケンス（NGS）解析した。【結果】107例中38例で Multiple subtypes 症例が認められ、その内訳は38症例全例で gastric type が観察された。シーケンス解析の対象症例は、この Multiple subtypes 38症例に、1つの subtype のみ認められた69症例の中から pancreatobiliary type 3例、oncocytic type 1例、複雑なMUC染色の形態を呈した intestinal type 1例を加えた全43症例とし、103の病変の遺伝子変異の総数は241個、19種類であった。内訳は、KRAS 変異が77個（74.8%）と最多で、次いでGNAS 変異が64個（62.1%）と続いた。また、共存する gastric type の群と比較した時、KRAS の変異アレル頻度はその他 subtype 群で有意に上昇しており、GNAS の変異アレル頻度は intestinal type の群で有意に上昇していた。Subtype 間で同一の KRAS 変異または GNAS 変異、あるいはその両方を有していた multiple subtypes 症例は28/38症例（71.3%）で、その他同一の遺伝子変異を有する症例が存在するのに対し、一方 subtype 間で KRAS・GNAS 変異のいずれも有していない multiple subtypes 症例は8/38症例（21.1%）で、その他同一の遺伝子変異を有する症例は1例も認められなかった。同一の KRAS あるいは GNAS 変異を有する症例は、RNF43 変異を半数の症例で認め、一方、STK11 変異は全て同一の KRAS 変異を持ちながらも GNAS 変異を持たない症例で認めた。Subtype 別の遺伝子変異個数の平均は、gastric type 1.9個と比較した時、intestinal type 2.89個、pancreatobiliary type 2.63個、oncocytic type 2.33個と増加傾向にあり、intestinal type では有意に増加を認めた。【考察】IPMN subtype の分化には、KRAS 変異あるいは GNAS 変異が分化初期のドライバー遺伝子となり、gastric type を founder としてその他3つの subtype へ分化している可能性、KRAS 及び GNAS 変異アレル頻度の上昇や遺伝子変異個数の蓄積が影響している可能性が考えられた。また、multiple subtypes 38全症例の遺伝子変異を詳細に検討した所、subtype の分化・進化には KRAS 及び GNAS 変異の有無や変異アレル頻度の上昇、RNF43 や STK11、遺伝子変異数の蓄積などが重要な役割を果たしている可能性が示された。そして、subtype は、①Progression pathway；同一の細胞を祖とする subtype から他の subtype に順次進行するもの、②Independence pathway；複数の subtype が独立して発生するもの、③Divergence pathway；同一の細胞を祖とする subtype から別の subtype に分岐するもの、の3つの経路を介して発生する可能性が示された。

2020 年 1 月 10 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：小林 敏一

論文題目：IPMN 組織亜型における遺伝子異常についての相互関係の分子病理学的解析

審査委員：主審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 山川 光徳

副審査委員 吉岡 孝志



審査終了日：平成 31 年 1 月 7 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

本研究は、膵管内乳頭状粘液性腫瘍（IPMN）は gastric type、intestinal type、pancreatobiliary type、oncocytic type の 4 つの形態学的変化を示す。これらの subtype がどのようなメカニズムで生じるかを分子異常のプロファイルから明らかにすることを目的としている。

IPMN107 例中 38 例で複数の subtype が認められ、これに稀な type である pancreatobiliary type 3 例、oncocytic type 1 例、特異な形態を呈した intestinal type 1 例を加えた 43 症例、関心領域 103 個を用いて、膵腫瘍関連 38 遺伝子を標的とするカスタムデザインパネルを用いて次世代型シーケンス(NGS) 解析を行った。

その結果、遺伝子変異の総数は 241 個、19 種類であった。内訳は、*KRAS* 変異が 77 個 (74.8%) と最多で、次いで *GNAS* 変異が 64 個 (62.1%)、*RNF43* が 40 個 (38.9%)、*STK11* が 18 個 (17.4%)、*TP53* が 12 個 (11.7%) と続いた。さらに、38 症例中 26 例で異なる subtype 間で同一の *KRAS* 変異または *GNAS* 変異が共有されていた。また、その 38 例全てで gastric type が観察され、*KRAS* 及び *GNAS* の変異アレル頻度は、共存する gastric type と比較して同じ症例の他の subtype でより高い傾向があった。一方、38 症例のうち 9 例では、独立した遺伝子変異を有していた。

これらの結果から、複数の subtype は、Progression pathway、Divergence pathway、Independence pathway の 3 つの経路を介して発生することが示唆された。

以上のように本研究は、IPMN の subtype 分化が主に *KRAS* 及び *GNAS* 遺伝子変異の蓄積が大きく関わっていることを初めて明らかにした研究であり、この研究領域の発展に大きく貢献するものである。博士（医学）の学位に値すると判断した。

(1, 200 字以内)