

論文内容要旨

論文題目

早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発に関わる分子経路の解析

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座
氏名： 作田 和裕

【内容要旨】（1,200字以内）

【背景・目的】胃癌の主要な原因は *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染であり、*H.pylori* 除菌は早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発リスクを低減すると報告されているが完全な予防はできず、異時性多発を予測する因子も明らかではない。そこで、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後に異時性多発を認めた症例の初発時胃癌の分子生物学的な特徴を解析した。【方法】2009年1月から2013年12月までの間に山形大学医学部附属病院（当院）で分化型の粘膜内胃癌に対してESDを行った連続527症例を対象とした。根治切除が得られた症例で、*H.pylori* 除菌後1年以上経過して異時性多発を認めた10例（M群）と3年以上経過して異時性多発を認めなかった505例から、M群と性、年齢、病変の部位、病変最大径、組織型をマッチさせた10例（N群）を抽出した。また、分化型の早期胃癌に対して当院で幽門側胃切除術を行った後に残胃再発を認め、ESDにて根治切除しえた3例（R群）、分化型の進行胃癌に対して当院で幽門側胃切除術を行った5例（A群）も抽出した。パラフィン包埋組織からRNAを抽出し、網羅的なmRNAパネルを用いて9つの癌関連経路に関わる84の遺伝子のmRNA発現レベルを $\Delta\Delta CT$ 法で評価し、M群とN群の初発癌、M群の初発癌と二次癌、M群の二次癌とR群の残胃再発癌、M群とN群の初発癌を合わせた早期胃癌とA群の進行胃癌の各群で比較した。【結果】非癌部では検討したすべてのmRNA発現が検出できなかった。N群とM群の臨床背景に差はなかった。N群は全例単発病変であったが、M群では2例に初期多発病変を認めた。N群の初発癌と比べてM群の初発癌では、細胞周期に関与する *CCND2*、細胞代謝に関与する *GPD2*、細胞老化に関与する *MAP2K3*、血管新生に関与する *PGF* のmRNA発現が有意に低かった。各群で80%以上の症例に発現が検出された27遺伝子に限定してクラスター解析を行うと、N群と比べてM群の初発癌はmRNA発現レベルの低い集団として分類された。またM群の初発癌と二次癌との比較、M群の二次癌とR群の残胃再発癌との比較、早期胃癌と進行胃癌との比較ではそれぞれが異なったmRNA発現パターンを示した。M群の初発癌でみられた4つの遺伝子のmRNA発現レベル低下は異時性多発症例の初発癌に特徴的な変化であり、このような発現パターンを生じる背景が異時性多発に関与していると考えられた。【結論】異時性多発を認めた群と認めなかった群の初発癌ではmRNA発現パターンが異なっており、この発現パターンの違いが異時性多発を予測する分子マーカーとなり得る可能性がある。

平成 30 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： 作田 和裕

論文題目： 早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発に関わる分子経路の解析

審査委員：主審査委員 吉岡 孝志

副審査委員 木村 理

副審査委員 上野 義之

審査終了日：平成 29 年 12 月 25 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

胃癌の主要な原因は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染であり、*H. pylori* 除菌は早期癌内視鏡治療後の異時性多発リスクを低減すると報告されているが完全な予防はできない。異時性多発胃癌のリスク因子として、男性と初期多発胃癌、CD44 variant9 陽性早期胃癌が報告されているが、臨床的に有用な予測因子は明らかにされていない。

そこで作田氏は、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 後に異時性多発を認めた症例の初発時胃癌の分子生物学的な特徴を解析し、異時性多発の臨床的予後因子の分子マーカーの候補について検討した。2009年1月から2012年12月までの間に山形大学医学部附属病院で分化型の粘膜内胃癌に対してESDを行い根治切除が得られた症例で、*H. pylori* 除菌後1年以上経過して異時性多発を認めた10例と異時性多発のない10例を性、年齢、病変部位、大きさ、組織型をマッチさせて抽出、また分化型の早期胃癌に対して幽門側胃切除術を行った後に残胃再発を認めESDにて根治切除しえた3例と分化型の進行胃癌に対して手術を行った5例 (A群) も抽出し、網羅的なmRNAパネルを用いて9つの経路に関わる84の遺伝子のmRNA発現レベルを $\Delta\Delta CT$ 法で評価し比較した。結果として、異時性多発を認めない初期癌と比べて異時性多発を認めた初期癌では、細胞周期・細胞代謝・細胞老化・血管新生に関与するmRNA発現が有意に低かった。またクラスター解析では異時性多発を認めた初期癌でmRNA発現レベルが低い傾向にあった。異時性多発を認めた群の初期癌と比べて異時性多発癌では、細胞周期・細胞老化に関与するmRNA発現が有意に低かった。異時性多発癌を認めたM群の異時性多発癌に比べて残胃再発癌では、細胞周期・細胞代謝・細胞老化・血管新生・アポトーシス・DNA損傷修復・テロメア/テロメラーゼに関与するmRNA発現が有意に低かった。早期胃癌に比べて進行胃癌では、細胞周期・細胞代謝・細胞老化・上皮間葉転換・血管新生・アポトーシス・テロメア/テロメラーゼに関与する遺伝子に発現が有意に低く、細胞老化に関与する *IGFBP7* の発現が有意に高かった。以上から、異時性多発を認めた群と認めなかった群の初期癌ではmRNA発現パターンが異なっており、異時性多発を特徴づけていることから、予測分子マーカーなり得る可能性がある」と結論した。

予備審査では、解析対象がESDを行えた全対象のどの位置にあるか明らかにするため、ESDの対象になった全体の症例数の情報や、今回解析対象の絞り込みの過程の症例数などの情報を示す必要があると指摘されたが、研究そのものは新規性が高く、学位論文として十分価値あるものと考え、合格とされた。