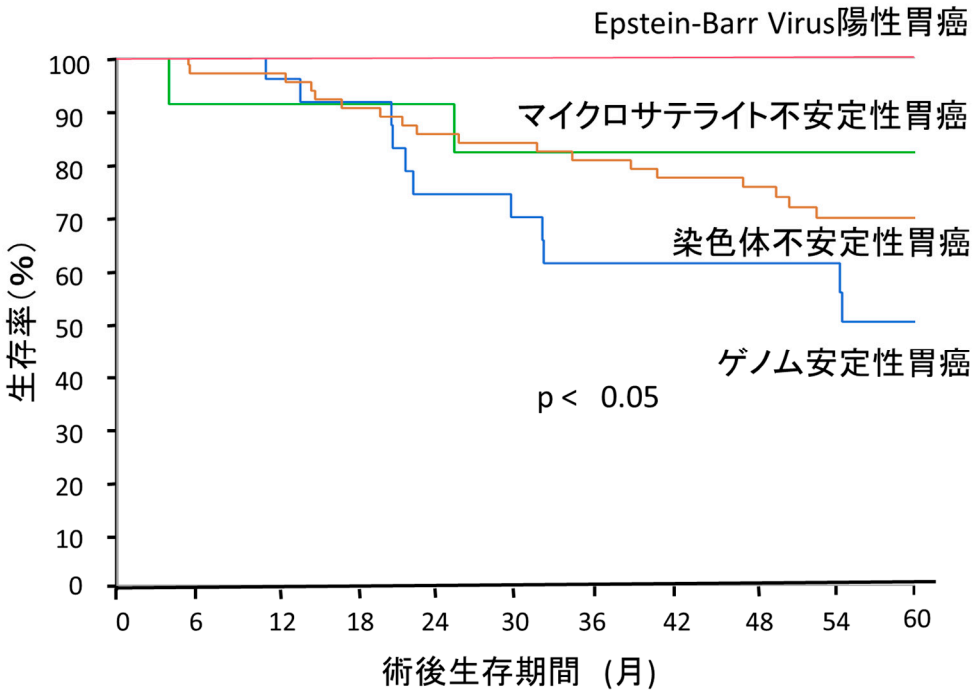
216　タイプ別胃癌の発癌・進展における分子機序の解明	山本　学

【目的】分子学的発生機序に基づく胃癌のタイプは 4 つに分類されることが最近わかってきた。本研究は、胃癌の発癌タイプ別の各遺伝子群とその特性および予後を検討することで、今後胃癌のタイプ別治療への発展に役立てることを目的とした。

【方法】103 例の胃癌の臨床組織を用いて、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌、マイクロサテライト不安定性胃癌、ゲノム安定性胃癌、染色体不安定性胃癌を分類した。4 つのタイプに分類したのち、各種タイプ別の特性と予後を検討した。

【結果】病理学的および免疫組織学的手法を用いて 4 つのタイプ別に分類可能であった。Epstein-Barr Virus 陽性胃癌は、103 例中 9 例（8.7%）、マイクロサテライト不安定性胃癌は 103 例中 11 例（10.7%）、ゲノム安定性胃癌は、103 例中 23 例（22.3%）であった。それ以外の 60 例（58.3%）を染色体不安定性胃癌とした。マイクロサテライト不安定性胃癌は、高齢者に多く、ゲノム安定性胃癌は女性、Epstein-Barr Virus 陽性および染色体不安定性胃癌は男性に多く認められた。さらに、染色体不安定性胃癌では、65.0%が p53 蛋白異常であった。各タイプ別の予後は Epstein-Barr Virus 陽性胃癌＞マイクロサテライト不安定性胃癌＞染色体不安定性胃癌＞ゲノム安定性胃癌の順であった。

タイプ別胃癌の予後



216. タイプ別胃癌の発癌・進展における分子機序の解明

山本　学

国際医療福祉大学 福岡看護学部

Key words：胃癌，タイプ別，特性，予後

緒　言

胃癌の分子学的発生機序は 4 つのタイプに分類されることが近年わかってきたものの［1，2］、その精細は未だ不明な点が多い。一方、21 世紀に入り乳癌はタイプ別の治療が確立しており、さらに、最近では大腸癌においてもタイプ別の治療が確立されつつある。本研究は、胃癌の発がんタイプ別の各遺伝子群とマイクロサテライト不安定性に着目し、胃癌のタイプ別治療への発展に役立てることを目的とした。我々は、 以前より胃癌のミスマッチ変異が多発胃癌や高齢者胃癌、分化型胃癌に多く認めたことを報告した［3］。また、放射線障害によりミスマッチ変異が起こり、胃癌の発生に関与すると考えられた［4］。また、ゲノム安定性胃癌に関わる家族性胃癌においても報告を行ってきた［5］。今回、胃癌組織を用いて 4 つのタイプに分類したのち、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌、マイクロサテライト不安定性胃癌、ゲノム安定性胃癌、染色体不安定性胃癌の特性と予後を検討した。その結果、病理学的および免疫組織学的手法を用いて 4 つのタイプ別に分類可能であった。さらに、予後は Epstein-Barr Virus 陽性胃癌＞マイクロサテライト不安定性胃癌＞染色体不安定性胃癌＞ゲノム安定性胃癌の順であった。

方　法

1. 症例と検体

2005 年から 2010 年までに進行胃癌の診断で手術にて摘出された胃癌切除標本 103 例を対象として、病理学的および免疫染色組織検査を用いてタイプ別に分類した。尚、研究は当施設および国立病院機構九州がんセンター倫理委員会にて承認されている。

2. Epstein-Barr Virus 陽性胃癌

組織学的（HE 染色）および EBER 抗体（ライカ社）を用いて、免疫組織学的に検討した。

3. マイクロサテライト不安定性胃癌

MLH1、PMS2、MSH2、MSH6（ロッシュ社）の 4 種類の抗体を用いて、免疫組織学的に検討した。2 つ以上陰性を示したものをマイクロサテライト不安定性と判定し、1 個以下をマイクロサテライト安定性と判定した。

4. ゲノム安定性胃癌

組織学的および E-cadherin（ロッシュ社）の抗体を用いて、免疫組織学的に検討した。

5. 染色体不安定性胃癌

上記以外の胃癌をこの分類とした。また、p53 の抗体（ロッシュ社）を用いて、免疫組織学的に検討した。

6. 統計解析

統計解析は、JMP ソフトウエア・バージョン 12.0（Macintosh 版、SAS 社、Cary）を用いて行った。

結　果

1. タイプ別分類

Epstein-Barr Virus 陽性胃癌は 103 例中 9 例（8.7%）であった。マイクロサテライト不安定性胃癌は 103 例中 11 例（10.7%）に認めた（図 1）。ゲノム安定性胃癌は、103 例中 23 例（22.3%）に認め、E-Cadherin 蛋白の欠失を 23 例中 8 例（34.8%）に認めた（図 2）。それ以外の 60 例（58.3%）を染色体不安定性胃癌とした。

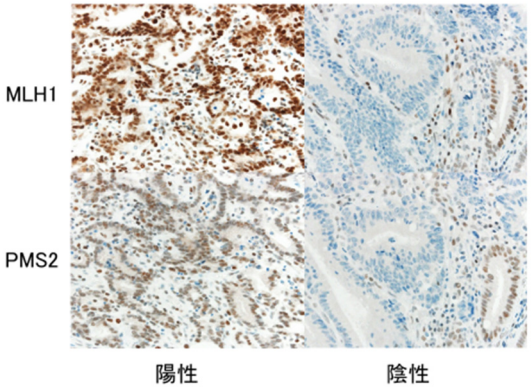


図 1. マイクロサテライト不安定性（MLH、PMS2 の欠失）
MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 の 4 種類の抗体にてマイクロサテライト不安定性を判定した。
左側が陽性例、右側が陰性例

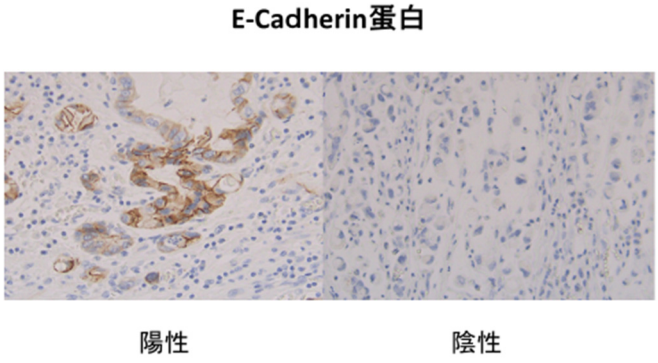


図 2. E-Cadherin 蛋白の欠失
左側が陽性例、右側が陰性例

2. 染色体不安定性胃癌に対する p53 蛋白の検討

染色体不安定性胃癌に関して p53 蛋白を検討したところ、65.0%が p53 異常であった。

3. タイプ別の臨床病理学的検討および予後

タイプ別の背景および予後を検討したところ、タイプ別胃癌の平均年齢は Epstein-Barr Virus 陽性胃癌で 57.3±5.8、マイクロサテライト不安定性胃癌で 69.2±12.3、ゲノム安定性胃癌で 59.0±9.2、染色体不安定性胃癌で 66.5±10.2 歳であった。マイクロサテライト不安定性胃癌は、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌およびゲノム安定性胃癌に対して有意に高齢であった（$p < 0.05$）。また、性別においてゲノム安定性胃癌は男女比 0.9、染色体不安定性胃癌の男女比 5.0、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌の男女比 3.5 であり、ゲノム安定性胃癌は有意に女性に多く（$p < 0.05$）、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌および染色体不安定性胃癌は男性に多く認められた。

さらに、4 タイプ別の予後を検討したところ、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌＞マイクロサテライト不安定性胃癌＞染色体不安定性胃癌＞ゲノム安定性胃癌であった（$p < 0.05$）（図 3）。

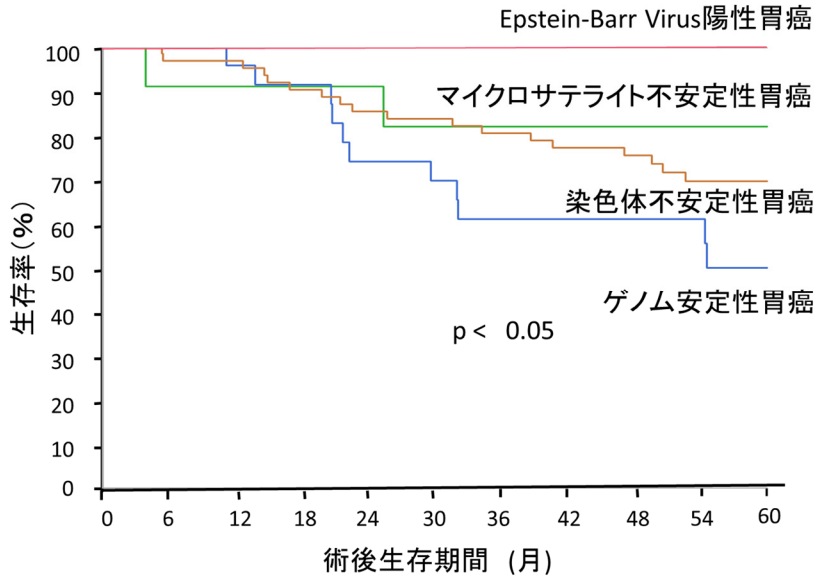


図 3. タイプ別胃癌の予後比較

Epstein-Barr Virus 陽性胃癌は、他のタイプに比べて予後が良好であった。

考 察

2014 年に TCGA による胃癌の解析で、エクソーム解析、DNA メチル化アレイ解析、染色体コピー数解析、RNA シークエンス解析の結果、4 種類のサブタイプに分類された［6］。今回、病理学的および免疫組織学的手法を用いて、4 つのタイプ別胃癌に分類することが可能であった。さらに、これらのタイプは、明らかに予後の相違を認めた。

Epstein-Barr Virus 陽性胃癌は、予後良好なタイプである. Epstein-Barr Virus 感染により癌抑制蛋白である p16/CDKN2A などのプロモーター領域のメチル化が認められるとの報告があることから［7］、p16/CDKN2A の解析を今後、行う予定である。

マイクロサテライト不安定性胃癌においては、高齢者に多く、比較的予後良好なタイプである。現在下流シグナルの PIK3CA の変異およびメチル化を検討中である。また、マイクロサテライト不安定性に対する分子標的剤もあり、その効果に期待が懸かる。

ゲノム安定性胃癌タイプは、特に若年者に多く、予後不良なタイプである。びまん性胃癌に関与しており E-Cadherin 以外に *RHOA* 遺伝子変異が関与していると考えられている［8］。現在、*RHOA* 遺伝子の解析を行っている。

染色体不安定性胃癌のタイプは、癌抑制遺伝子 *p53* 変異が高率に生じていた。また、喫煙や慢性炎症などの刺激により DNA のメチル化が強く関与している。最近では、Grobal なメチル化が p53 変異を起こすことを報告し、Grobal なメチル化と ten-eleven translocation enzyme（TET2）が相関していた［9］。今後、喫煙や慢性炎症などの刺激による DNA のメチル化を精細に解析する予定である。DNA のメチル化を解析することで、選択的な DNA 脱メチル化剤などがこのタイプの治療候補になると考えられた。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、国立病院機構九州がんセンター病理部の田口健一先生であり、先生に多くの病理学的解析、免疫組織学的染色の解析をしていただき、厚く御礼を申し上げます.

文 献

1) Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do I-G, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung S-H, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S & Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identified subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2015 May;21(5):449-56. doi: 10.1038/nm.3850.

2) Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, Lee KW, Kim EH, Yim SY, Lee SH, Cheong JH, Jeong W, Cho JY, Kim J, Chae J, Lee J, Kang WK, Kim S, Noh SH, Ajani JA, Lee JS. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. Clin Cancer Res. 2017 Jul 26. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-16-2211.

3) Yamamoto M, Taguchi K, Baba H, Endo K, Kohnoe S, Okamura T, Maehara Y. Loss of protein expression of hMLH1 and hMSH2 with double primary carcinomas of the stomach and colorectum. Oncology Rep 16:41-47, 2006. PMID: 16786121

4) Yamamoto M, Taguchi K, Yamanaka T, Matsuyama A, Yoshinaga K, Tsutsui S, Ishida T. Outcome and status of microsatelite stability in Japanese atomic bomb survivors with early gastric carcinoma. Ann Surg Oncol. 2013 Mar;20(3):798-803. doi: 10.1245/s10434-012-2567-0

5) 松山純子、山本学、田口健一、上江洌一平、河野浩幸、吉田大輔、南一仁、池部正彦、森田勝、藤也寸志. 183個の同時性多発性病変を認めた若年者胃癌症例. 日本消化器外科雑誌 50（5）,357-363,2017. doi.org/10.5833/jjgs.2016.0063

6) Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480.

7) Vo QN, Geradts, Gulley ML, Boudreau DA, Bravo JC, Schneider BG. Epstein-Barr virus in gastric adenocarcinomas: association with ethnicity and CDKN2A promoter methylation. J Clin Pathol 55（9）:669-75, 2002. doi: 10.1136/jcp.55.9.669

8) Maeda M, Ushijima T. RHOA mutation may be associated with diffuse-type gastric cancer progression, but is it gain or loss? Gastric Cancer 19:326-328, 2016. doi: 10.1007/s10120-015-0525-9

9) Murata A, Baba H, Ishimoto T, Miyake K, Kosumi K, Harada K, Kurashige J, Iwagami S, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Yamamoto M, Oda S, Watanabe M, Nakao M, Baba H. TET family proteins and 5-hydroxymethylcytosine in esophageal squamous cell carcinoma. Oncotarget 6（27）:23371-23382, 2015. doi: 10.18632/oncotarget.4281