

Distinct WNT/ β -catenin signalling activation in the serrated neoplasia pathway and the adenoma-carcinoma sequence of the colorectum

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村上, 敬 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001539

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1476 号

Distinct WNT/ β -catenin signalling activation in serrated neoplasia pathway and adenoma-carcinoma sequence of the colorectum

(大腸 serrated neoplasia pathway と adenoma-carcinoma sequence における WNT/ β -catenin シグナル活性化の違い)

村上 敬 (むらかみ たかし)
博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、大腸癌発癌経路において広基性鋸歯状腺腫/ポリープ (sessile serrated adenoma/polyp; SSA/P) を、マイクロサテライト不安定性を示す大腸癌の前癌病変であるとする新たな serrated neoplasia pathway が提唱された。従来の adenoma-carcinoma sequence では WNT/ β -catenin シグナル伝達系の活性化が認められているが、serrated neoplasia pathway におけるその関連性については異論のあるところである。両発癌経路における WNT/ β -catenin シグナル伝達系の相違を明らかにすることを目的として、 β -catenin の免疫染色と、*hMLH1* や *AXIN2*、*APC*、*MCC*、*secreted frizzled-related proteins (SFRPs)* などの WNT/ β -catenin シグナル関連遺伝子の methylation specific PCR (MSP 法) によるメチル化解析、および直接シーケンス法による *BRAF/KRAS* 遺伝子解析を行った。SSA/P 27 例、SSA/P を併存した高度異型病変 14 例、SSA/P を併存した粘膜下層浸潤癌 9 例を対象とし、それぞれ通常型管状腺腫 19 例、腺腫を併存した高度異型病変 26 例、腺腫を併存した粘膜下層浸潤癌 25 例と比較した。 β -catenin の核内発現率は SSA/P では通常型腺腫よりも有意に低かったが、SSA/P から SSA/P 併存高度異型病変、SSA/P 併存粘膜下層浸潤癌へと段階的な増加が認められた。*hMLH1* と *SFRP4* のメチル化の頻度は、通常型腺腫、腺腫併存高度異型病変、腺腫併存粘膜下層浸潤癌と比較して、SSA/P、SSA/P 併存高度異型病変、SSA/P 併存粘膜下層浸潤癌でそれぞれ有意に高かった。また、*APC* はすべてのグループでほとんどメチル化されていなかったが、*AXIN2* と *MCC* のメチル化の頻度は SSA/P 併存高度異型病変と SSA/P 併存粘膜下層浸潤癌において、腺腫併存高度異型病変や腺腫併存粘膜下層浸潤癌と比較して有意に高率であった。興味深いことに、SSA/P 群では *AXIN2* と *MCC* のメチル化の頻度は SSA/P から SSA/P 併存高度異型病変、SSA/P 併存粘膜下層浸潤癌へと段階的な増加が認められ、さらにそれらは β -catenin の核内発現との強い相関が認められた。*BRAF/KRAS* 遺伝子解析では、既報と同様に SSA/P 群は腺腫群と比較して *BRAF* 変異は高率で、逆に *KRAS* 変異は低率であった。また SSA/P 群における *BRAF* 変異と遺伝子のメチル化の関係を解析したところ、*BRAF* 変異と *AXIN2* のメチル化には逆相関が認められた。以上より、serrated neoplasia pathway では conventional adenoma-carcinoma sequence と異なり、*SFRP4*、*MCC*、*AXIN2* のメチル化による WNT/ β -catenin シグナル伝達系の活性化がその発育、進展に関連している可能性が考えられた。