

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1816 号

A mutation spectrum that includes *GNAS*, *KRAS*, and *TP53* may be shared by mucinous neoplasm of the appendix

(虫垂粘液性腫瘍における *GNAS*、*KRAS*、*TP53* 遺伝子変異とその臨床病理学的意義)

原 貴恵子 (はら きえこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

虫垂粘液性腫瘍は低異型度虫垂粘液性腫瘍 (LAMNs) と粘液癌 (MAC) に分類されるが、その発生と進展については未だ不明な点が多い。これまでの報告では、*GNAS* 変異が LAMNs に、*TP53* 変異が MAC に特徴的とされており、LAMNs は MAC に進展することはないと考えられてきた。しかし、近年になって MAC にも *GNAS* 変異が報告されたことから、我々は LAMNs が MAC に進展する可能性を考え、詳細な病理組織学的観察と免疫染色による検討に加え、遺伝子変異の検索を行った。11 例の LAMN と 5 例の MAC について、*MLH1*、*MSH2*、*p53*、 β -catenin の免疫染色を施行し、*GNAS*、*KRAS*、*BRAF*、*TP53*、*CTNNB1* 変異と *TERT* promoter の変異を検索した。詳細な組織学的検索の結果、全ての MAC 症例に LAMNs 相当の低異型度成分が認められた。*GNAS* 変異は LAMNs 2 例と MAC 1 例に認められた。MAC に多いとされる *TP53* 変異は、MAC 3 例に加え、LAMNs 3 例にも認められた。*KRAS* 変異は LAMNs と MAC 各々 3 例ずつに、*CTNNB1* 変異は LAMNs 2 例に認められた。*KRAS* 変異と *GNAS* 変異は、*GNAS* 変異が非機能性と思われた MAC 1 例を除き排他的に認められた。*BRAF* 変異と *TERT* promoter 変異は認められなかった。*p53* タンパク質の過剰発現は MAC 2 例にのみ認められ、そのうち 1 例においては、境界明瞭な高度異型を示す (腺癌) 成分にのみ過剰発現がみられた。これらの結果から、*p53* の過剰発現が虫垂粘液性腫瘍の発生と進展において重要な役割を担っていると考えられた。また、*GNAS*、*KRAS*、*TP53* 変異は LAMNs と MAC で共通して起こると考えられ、LAMNs が MAC に進展する可能性が示唆された。