

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、稀な腫瘍である虫垂粘液性腫瘍 (AMT) 16 例に対し、詳細な組織学的、臨床的、遺伝子学的検討を行ったものである。AMT 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、これまでは、*GNAS* 変異が LAMNs に、*TP53* 変異が MAC に特徴的とされ、癌遺伝学的な観点から LAMNs が MAC に進展することはないと考えられてきた。しかし、近年 MAC にも *GNAS* 変異が報告されたことより、筆者らは、LAMNs が MAC に進展する可能性を考え、11 例の LAMNs と 5 例の MAC について、*GNAS*、*KRAS*、*BRAF*、*TP53*、*CTNNB1* 変異と *TERT* promoter 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を認めた。*GNAS* 変異は LAMNs 2 例と MAC 1 例に認めた。*TP53* 変異は MAC 3 例に加え、LAMNs 3 例にも認めた。*KRAS* 変異は LAMNs と MAC 各々 3 例ずつにみられ、*KRAS* と *GNAS* の変異は *GNAS* 変異が非機能性と思われる MAC 1 例を除き、排他的に認めた。p53 タンパク質の過剰発現は MAC 2 例に認め、そのうち 1 例において、高異型度 (腺癌) 成分にのみ境界明瞭に過剰発現がみられた。本研究は AMT において低異型度 (LAMNs) 成分と高異型度 (MAC) 成分とが同一腫瘍内に共存することを初めて示したものである。*GNAS*、*KRAS*、*TP53* 変異は LAMNs と MAC で共通してみられたことから、一部の LAMNs が MAC に進展する可能性が示唆され、p53 の過剰発現が AMT の進展において重要な役割を担うと考えられた。本論文は、AMT の発生と進展において LAMNs が MAC に進展することはないとすることが趨勢な論調に対し、病理組織学的、分子病理学的側面から新たな知見を示したものである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。