

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2048 号

Frequent loss of heterozygosity of SMAD4 locus and prognostic impacts of SMAD4 immunohistochemistry in gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation

(胎児消化管上皮類似胃癌における SMAD4 の高率なヘテロ接合性の消失と SMAD4 の免疫染色の予後への影響)

谷田貝 昂 (やたがい のぼる)

博士 (医学)

論文内容の要旨

胎児消化管上皮類似胃癌 (GAED) は稀な特殊型胃癌の 1 つで、臨床病理学的には早期癌の段階から高率で静脈侵襲、リンパ管侵襲、肝転移をきたす悪性度の高い腫瘍として知られている。昨年の我々の次世代シーケンサーを用いた研究で、GAED において SMAD4 は高率に欠失を伴う遺伝子の 1 つとして解析された。ゆえに我々は GAED 51 例 (早期癌 17 例、進行癌 34 例) の SMAD4 の臨床病理学的な予後を調査した。我々は臨床病理学的な相関と予後の影響を評価するために、SMAD4 の免疫染色に加えてサンガーシーケンス、ヘテロ接合性の消失 (LOH) 解析を行った。SMAD4 の LOH は 45.1% に認め、通常型胃癌と比べて有意に高率であった。SMAD4 の変異は認めなかった。SMAD4 発現の低下は 60.8% にみられ、進行癌、リンパ節転移と有意に相関し、腫瘍径、リンパ管侵襲と相関する傾向を認めた。多変量解析では肝転移とリンパ管侵襲のみが全生存期間、無増悪生存期間の独立した予後因子であったものの、予後解析の結果では SMAD4 発現の低下は有意に患者の全生存期間、無増悪生存期間に影響を与えていることを示した。SMAD4 変異は認めなかったが、SMAD4 は GAED において感受性の高い遺伝子の 1 つである。さらに GAED において SMAD4 の不活化は高悪性度化の獲得に寄与していることが示唆された。