

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2134 号

WNT Pathway Gene Mutations Are Associated With the Presence of Dysplasia in Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps

(WNT 経路関連遺伝子の変異は大腸 SSA/P において dysplasia の出現に関連する)

橋本 大輝 (はしもと たいき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) は、鋸歯状経路由来大腸癌の主な前駆病変である。SSA/P からの発癌メカニズムを解明するために、大腸癌への進展過程の端緒と考えられる SSA/P with dysplasia と呼ばれる病変を蒐集し、臨床病理学的・分子病理学的検討を行った。対象は SSA/P with dysplasia 46 例、SSA/P without dysplasia 45 例で、免疫染色および次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行った。遺伝子解析の結果、SSA/P with dysplasia の 23 例 (50%) で RNF43 変異、4 例 (9%) で APC 変異、3 例 (7%) で ZNRF3 変異が認められた。一方、SSA/P without dysplasia では、3 例 (7%) に RNF43 変異を認めた他に WNT 経路遺伝子の変異は認められなかった。CTNNB1 変異や RSP0 融合は認められなかった。従って、WNT 経路遺伝子変異は、SSA/P with dysplasia において頻度が高く、SSA/P without dysplasia では稀であった ($p = 3.0 \times 10^{-8}$)。遺伝子解析の結果に一致して、免疫染色では WNT 経路活性化の代替マーカーである β カテニンの核集積、MYC 過剰発現が、SSA/P with dysplasia において高頻度に認められたが、SSA/P without dysplasia では稀であった。BRAF/KRAS 変異は異型の有無にかかわらず大部分の SSA/P に認められた。MLH1 発現消失は SSA/P with dysplasia 14 例 (30%) で認められた。大部分の MLH1 発現消失型 SSA/P with dysplasia は RNF43 変異を有しており (86%)、その大部分はモノヌクレオチドリPEAT部のフレームシフト変異であった。MLH1 発現保持例では、RNF43 変異は比較的少なく (34%)、一部で APC 変異がみられ (13%)、RNF43 の変異箇所特定のホットスポットは認められなかった。これらの結果から、WNT 経路遺伝子変異は SSA/P において dysplasia の出現に関連しており、MLH1 発現消失型および MLH1 発現保持型 SSA/P with dysplasia は異なる遺伝子プロファイルを有することが示唆された。