

Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogenous group; most tumors show chromosomal instability, but MSI tumors do exist

鶴田, 伸一

<https://doi.org/10.15017/2534396>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	鶴田 伸一
論文名	Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogenous group; most tumors show chromosomal instability, but MSI tumors do exist
論文調査委員	主査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 森 正樹 副査 九州大学 教授 田口 智章

論文審査の結果の要旨

癌ゲノムアトラス (TCGA) は胃癌を4つの分子サブタイプ (1) Epstein-Barrウイルス (EBV)、(2) マイクロサテライト不安定性 (MSI)、(3) 染色体不安定性 (CIN)、(4) ゲノム安定性 (GS) に分類しているが、胃肝様腺癌の分子サブタイプについてはほとんど知られていない。申請者は52例の肝様腺癌で分子サブタイプの代替マーカー (MLH1, p53, EBER-ISH) とその他のバイオマーカー (p21, p16, Rb, cyclin D1, cyclin E, β -catenin, Bcl-2, IMP3, ARID1A and HER2) の免疫染色および in situ hybridization を行い、TP53, CTNNB1, KRAS, BRAF の遺伝子変異解析を行った。コントロール群として充実型低分化腺癌36例で同じ解析を行った。肝様腺癌はEBV群 (EBER陽性) が0例 (0%)、MSI群 (MLH1欠損) が3例 (6%)、CIN or GS (CIN/GS) 群 (EBER陰性かつMLH1保持) が49例 (94%) であった。CIN/GS群の59% (29/49) でp53陽性またはTP53遺伝子変異を認め、90% (44/49) で腸型管状腺癌成分の併存を認めた。これはCIN/GS群の肝様腺癌がCINであることを示唆する結果であった。肝様腺癌は比較的高頻度にHER2発現 (score 3+/2+ : 21%/19%) を示した。肝様腺癌はコントロール群と比較して有意に予後不良であり、高頻度のp16高発現 (67%) とIMP3高発現 (98%) を認めた。肝様腺癌ではKRASとCTNNB-1の変異を1例ずつ認め、BRAF変異を認めなかった。

胃肝様腺癌は遺伝子的にほとんどの肝様腺癌はCINであるが、一部の肝様腺癌はマイクロサテライト不安定性を伴うものもあった。また、高頻度なp16高発現とIMP3高発現も肝様腺癌の特徴であった。

これらの結果は、胃肝様癌の遺伝子的背景を明らかにし、今後の診断と治療に重要な情報を提供するもので意義ある研究であると認められる。

発表のあと、専門的立場から種々の質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。よって主査副査3人の委員の合議の結果、試験は合格とした。