

Clinicopathological and genomic features of gastric-type intraductal papillary neoplasm of the bile duct: Potential role of STK11 in malignant progression

島田, 有貴

<https://hdl.handle.net/2324/7396185>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 島田 有貴

論文名： Clinicopathological and genomic features of gastric-type intraductal papillary neoplasm of the bile duct: Potential role of *STK11* in malignant progression

(胃型胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的および分子遺伝学的特徴：*STK11*変異の悪性化における意義)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) の上皮亜型のなかで、特に胃型IPNBの分子機構に関する報告は非常に少なく、依然として不明な点が多い。本研究では胃型IPNBの臨床病理学的特徴および遺伝学的特徴を明らかにし、その悪性化に関わる分子異常を明らかにすることを目的とした。IPNB 全83症例、そのうち胃型IPNB 21例を対象として臨床病理学的検討および予後解析を行った。さらに、胃型IPNB 15症例 (上皮内癌に相当するhigh-grade dysplasia症例 [HGD] 5例、浸潤癌症例 [INV] 6例、リンパ節転移症例 [LNM] 4例) に対して、同一腫瘍内の組織学的グレードの異なる領域 (低異型度領域、高異型度領域、浸潤部、転移リンパ節) のDNAをそれぞれ採取して、NGS (ターゲットシーケンス) による遺伝子変異解析を施行した。臨床病理学的には胃型IPNBはHGD症例の頻度が高いが、INV症例に限ると他の上皮亜型と比較して有意にリンパ節転移の割合が高かった ($p = 0.044$)。遺伝子別にはKRAS (60%), STK11 (40%), KMT2C (40%), APC (20%), CTNNB1 (13%), TP53 (13%) をはじめとする変異が検出され、組織学的グレード間における変異プロファイルは高率に一致していた。多くのKRAS変異は低異型度ないし高異型度領域よりすでに変異を認めており、腫瘍発生の初期段階におけるドライバー遺伝子であると考えられた。新規のドライバー遺伝子候補として着目したSTK11変異はINV/LNM症例のみに特異的に認められ、HGD症例では一例も検出されなかった ($p = 0.044$)。STK11変異を有するINV/LNM症例では、非浸潤癌から浸潤癌、さらに所属転移リンパ節に至る各段階において、同一の変異が一貫して引き継がれていた。全てのIPNB症例でSTK11の免疫組織化学染色を施行したところ、STK11の異常発現は他の上皮亜型と比較して胃型腫瘍に特異的であった ($p = 0.030$)。本研究の知見は、胃型IPNBに特有の臨床病理学的特徴および悪性化分子機構を明らかにするとともに、STK11変異が悪性化に関与し、比較的早期の段階における悪性化予測因子としても有用である可能性を示唆するものである。