

平成29年2月

田本明弘 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史
副主査 梅 北 善 久
同 磯 本 一

主論文

Protein expression of FHIT and COX-2 in serrated neoplasia of the colorectum

(大腸鋸歯状腫瘍におけるFHITおよびCOX-2蛋白発現)

(著者：田本明弘、八島一夫、細田康平、山本宗平、川田壮一郎、池淵雄一郎、松本和也、
河川剛一郎、原田賢一、村脇義和、磯本一)

平成29年 Oncology Letters 掲載予定

参考論文

1. Expression of methylation modulated tumor-related genes in endoscopically resected early esophageal squamous neoplasia

(内視鏡的切除された早期食道扁平上皮性腫瘍におけるメチル化により調節される癌
関連遺伝子の発現)

(著者：細田康平、八島一夫、田本明弘、山本宗平、川田壮一郎、池淵雄一郎、
松本和也、河川剛一郎、原田賢一、村脇義和、磯本一)

平成29年 Oncology Letters 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Protein expression of FHIT and COX-2 in serrated neoplasia of the colorectum

(大腸鋸歯状腫瘍におけるFHITおよびCOX-2蛋白発現)

大腸癌の多くはadenoma-carcinoma sequence (ACS)の経路で発生する。近年、大腸鋸歯状病変を介した発癌経路(serrated pathway)の存在が明らかになり、その多くはCpG island methylator phenotype (CIMP)陽性、あるいはmicrosatellite instability (MSI)陽性の大腸癌へ進展すると考えられている。本研究では大腸鋸歯状病変の特徴を明らかにするために、内視鏡的切除した大腸鋸歯状病変、非鋸歯状腺腫、早期癌を臨床および分子病理学的に比較検討した。

方 法

内視鏡的切除された大腸鋸歯状病変 62例を検討した。内訳は、goblet cell-rich type hyperplastic polyp (GCHP) 7例、microvesicular type hyperplastic polyp (MVHP) 13例、traditional serrated adenoma (TSA) 16例、sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) 26例である。比較対象を、1 cm以上の非鋸歯状腺腫 20例、腺腫内癌 20例、腺腫成分を伴わない早期癌(純粹癌) 18例とした。癌関連蛋白であるFHIT、COX-2、MLH1、MSH2、P53蛋白発現を免疫組織化学染色で検討し、患者・臨床病理学的背景(年齢、性別、腫瘍径、部位、肉眼型、深達度、脈管侵襲)と比較検討した。

結 果

FHIT蛋白発現の減弱・消失の頻度は、HP 20% (MVHP 30.8%、GCHP 0%)、TSA 50%、SSA/P 92.3%、非鋸歯状腺腫 0%、腺腫内癌 10%、純粹癌 44.4%であり、非鋸歯状病変に比べ、TSA ($p < 0.0003$)、SSA/Ps ($p < 0.0001$)、純粹癌 ($p < 0.0007$) で有意に高く、SSA/PはTSAより有意に高かった ($p < 0.01$)。COX-2蛋白発現の頻度は、腺腫内癌 60%、非鋸歯状腺腫 25%、純粹癌 22.2%、鋸歯状病変 3.2% (HP 5%、TSA 0%、SSA/P 3.8%) であり、鋸歯状病変に比べ、非鋸歯状腺腫で有意に高く ($p = 0.01$)、腺腫内癌は純粹癌より有意に高かった ($p < 0.05$)。MLH1/MSH2蛋白発現の消失頻度は、純粹癌 16.7%、SSA/P 11.5%であった。P53蛋白の過剰発現頻度は、HP 0%、TSA 6.6%、SSA/P 0%、非鋸歯状腺腫 10%、純粹癌 77.8%、腺腫内癌 60%であり、非癌病変に比べ、純粹癌、腺腫内癌は有意に高かった ($p < 0.01$)。臨床背景においてTSAは1例を除き

全例が左側結腸に存在していた。FHIT蛋白陰性のSSA/PはCOX-2蛋白陰性例が多い傾向であった ($p=0.0769$)。

考 察

FHIT蛋白はCIMP陽性、あるいはMSI陽性大腸癌で発現異常頻度が高いことが報告されているが、これまでSSA/P、TSA、非鋸歯状腺腫、早期癌で検討された報告はない。本研究では、FHIT蛋白の発現異常頻度は非鋸歯状病変と比べ鋸歯状病変で有意に高かった。右側結腸のaberrant crypt fociはMVHPの特徴を持つSSA/Pの前駆病変であり、FHIT蛋白の発現異常頻度が高いと報告されている。今回FHIT蛋白の発現異常頻度はMVHPの30.8%に認めた。CIMP陽性大腸癌におけるプロモーター領域のメチル化はFHIT蛋白の発現異常に関与する可能性も報告されており、FHIT蛋白の発現異常はSSA/PとTSAの進展に重要な役割を担うこと、またserrated pathwayとCIMP陽性大腸癌は関係することが示唆された。これまで、ACSの経路ではCOX-2は腫瘍の増大・進展に関与すると報告されているが、serrated pathwayの経路では発現頻度は低いとされている。今回の検討でもCOX-2蛋白の発現頻度は、非鋸歯状腺腫と比べ、SSA/P、TSAで低かった。また、CIMP陽性大腸癌では、COX-2のプロモーター領域のメチル化によりCOX-2蛋白の発現頻度が低いことが分かっている。さらに、FHIT蛋白陰性のSSA/PではCOX-2蛋白陰性例が多く、この結果においてもCIMP陽性大腸癌との関係が示唆された。FHIT蛋白の発現異常、MLH1蛋白の欠失、COX-2蛋白の陰性化の頻度は、非鋸歯状腺腫と腺腫内癌に比べ純粋癌で高く認めた。純粋癌のこれらの蛋白発現パターンは部分的に鋸歯状腺腫と類似しており、純粋癌にはACS由来の病変とserrated pathway由来の病変が含まれる可能性がある。

結 論

FHIT蛋白発現異常とCOX-2蛋白陰性はserrated pathwayを経由する腫瘍化に関与することが示唆された。さらに、純粋癌にはACS由来とserrated pathway由来のいずれの腫瘍も含まれる可能性がある。