

## [課程一2]

### 審査の結果の要旨

氏名 野口 玲

本研究は 100 万人に 1 人で発症し、腹腔内に虫垂破裂から粘液産生腫瘍細胞が播種し、著しい粘液貯留を来す、病態不明の疾患である腹膜偽粘液腫(Pseudomyxoma peritonei: PMP)の genetic profile について次世代シーケンサーによる amplicon sequence を用いて遺伝子解析を行った。また大腸がんの発現 profile をもとにした大腸粘膜上皮の由来細胞による免疫組織化学染色を用いて、大腸がん症例との比較を行い、PMP の発生分化を検討し、下記の結果を得た。

1. 50 がん関連遺伝子のホットスポットを対象とした amplicon sequence の解析の結果、PMP で以前より報告されている *KRAS*、*GNAS* の遺伝子変異を既報告と同程度に高頻度に低悪性度の PMP である播種性腹膜粘液腺腫症 (Disseminated peritoneal adenomucinosis: DPAM) と高悪性度の PMP である腹膜粘液性癌腫症 (Peritoneal mucinous carcinomatosis: PMCA) において検出し、PMP の発生において 2 遺伝子変異は重要な役割をしていることが示唆された。

2. Amplicon sequence の解析結果をもとに DPAM と PMCA での比較を行ったところ、DPAM10 例では認められなかったものの、PMCA8 症例中 3 症例で *TP53* 変異を同定した。免疫組織化学染色も p53 を用いて行い、*TP53* 変異を有する 3 症例において、核内に p53 の蓄積を認めた。遺伝子変異のみだけでなく、タンパクレベルにおいても *TP53* が悪性化に寄与することが示唆され、*TP53* が PMP 悪性化のバイオマーカーとして有効であることが示された。

3. DPAM と PMCA 間での比較において、PMCA のみにおいて *PIK3CA* と *AKT1* 変異を認めた。これらの症例においては *TP53* 変異を有せず、これらより PI3K-AKT pathway の活性化が PMP の悪性化に関与している可能性が考えられた。

4. 低悪性度群・高悪性度群を含む計 17 例の PMP 症例と、20 例の CRC 症例を対象として、goblet cell 由来の *TFF3* と enterocyte 由来の *SLC26A3* を用いて免疫組織化学染色を行い、*TFF3* について CRC では 20 例中 3 例で発現陽性であったものの、PMP 17 例中 16 例 (94.1%) で発現を認めた。この結果は、PMP では有意に *TFF3* 陽性症例が多いことが判明し、PMP が goblet cell の特徴を有することが示された。このことは PMP が goblet cell に分化する細胞が

腫瘍化したか、腫瘍細胞が goblet cell へ分化誘導されたかの2つの可能性があると考えられた。

5. enterocyte 由来の SLC26A3 を用いて免疫組織化学染色では CRC では 20 例中 4 症例 (20%)、PMP では 17 症例中 4 例 (23.5%)で発現を認め、SLC26A3 の陽性頻度は CRC と PMP 間で有意差を認めなかった。

6. DPAM と PMCA での群間比較を行ったところ、SLC26A3 については、DPAM 9 症例中 1 例(11.1%)で陽性で、PMCA では 8 症例中 3 例で(37.5%)陽性であった。これは DPAM と PMCA 間で有意差を認めなかったものの、PMCA で陽性率が高い傾向を認め、goblet cell と enterocyte の両方への分化を示す PMP の方が、高悪性度と相関する可能性が考えられた。

以上、本論文は稀少疾患である腹膜偽粘液腫において次世代シーケンサーを用いた amplicon sequence により genetic profile を明らかにした。また大腸がんの発現プロファイルデータに基づいた免疫組織化学染色を行い、PMP の発生と分化において PMP は goblet cell の特徴を有すること、また goblet cell と enterocyte の特徴を有する症例は悪性度が高くなる可能性があるということを明らかにした。本研究はこれまで報告が少ない腹膜偽粘液腫の genetic profile と発現 profile を明らかにし、発生と進展の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。