



## Prevalence of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats in pancreatic ductal adenocarcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森, 泰希 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003558">http://hdl.handle.net/10271/00003558</a>

博士 (医学) 森 泰希

論文題目

Prevalence of elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats in pancreatic ductal adenocarcinoma

(膵管がんにおける選択されたテトラヌクレオチドリピートにおけるマイクロサテライト変化の上昇状態の頻度)

論文の内容の要旨

[はじめに]

膵管がん (PDAC) は、依然早期診断が困難であり予後不良のがん腫である。マイクロサテライト不安定性 (MSI) の一形態である elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST) は、DNA 配列のテトラヌクレオチドリピートの変異により生じ、ミスマッチ修復タンパク質の一つである MutS Homolog 3 (MSH3) の欠損もしくは機能消失が原因である。EMAST は、結腸直腸がん (CRC) をはじめ複数の固形腫瘍で生じることが報告されている。

CRC ではがん組織における低酸素化が MSH3 機能を低下させ、EMAST 陽性となる症例が報告されている。PDAC は乏血性で間質線維化反応も伴っているため EMAST が生じていることが推察されるが過去に検討がなされていない。また CRC 患者においては臨床病理学的因子や化学療法感受性と EMAST との関連も指摘されているが、PDAC における EMAST のバイオマーカーとしての意義は不明である。また CRC において免疫組織化学的染色 (IHC) による MSI のスクリーニング検査法が確立されているものの、PDAC において MSH3 の IHC ベースの発現評価が EMAST のスクリーニングになり得るかについても過去に検討されていない。そこで本研究では、PDAC における EMAST 陽性率および EMAST と PDAC 症例の臨床病理学的因子や予後との関連性、ならびに PDAC における EMAST と IHC による MSH3 発現との関連性を評価することを目的とした。

[材料ならびに方法]

浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認のうえ、2005 年から 2012 年までに浜松医科大学附属病院で外科的に切除がなされた PDAC40 症例のホルマリン固定パラフィン包埋検体から薄切を作成してがん部と非がん部から DNA を抽出した。6-FAM などで標識したプライマーを用いてポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行い、フラグメント解析でがん部と非がん部の PCR 産物の大きさを検討した。テトラヌクレオチドマーカーとして D9S242, MYCL1, D20S82, D20S85, D8S323 を用いて評価し 5 個のマーカーのうち 2 個以上で MSI を示すものを EMAST 陽性とし、モノヌクレオチドマーカーとして BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-22, NR-25 を用いて評価し 5 個のマーカーのうち 2 個以上で MSI を示すものを MSI-H とした。また EMAST と MSH3 タンパク質発現との関連性については、IHC により

評価した。

#### [結果]

PDAC40 症例中 18 症例 (45%) が EMAST 陽性であり、MSI-H 陽性症例は存在しなかった。全生存期間 (OS) および無再発生存期間 (RFS) を含む臨床病理学的特徴は、EMAST 陽性および EMAST 陰性の患者間で有意差がなかった (それぞれ  $P = 0.45, 0.98$ )。性別、腫瘍の局在、腫瘍の大きさ、分化度、病期に関して、EMAST 陽性症例と EMAST 陰性症例との間に有意差は観察されなかった。

IHC を実施して PDAC 組織標本の MSH3 タンパク質発現レベルを評価した。EMAST 陽性例は EMAST 陰性例に比べ MSH3 タンパク質は低下している傾向はあったが統計学的な有意差は認められなかった。 ( $P=0.07$ )。

#### [考察]

今回PDAC40症例のうちEMAST陽性例が50%近くいることを明らかにした。MSH3の発現低下の原因としてエクソン7にあるA8のMSIが原因として報告されているがMSI-H陽性の症例が存在しなかったため、低酸素化や炎症などにより引き起こされたエピジェネティックな機序によって生じている可能性を考えた。また我々の研究ではOSとRFSを含む臨床病理学的因子とEMASTとの関連性は認められなかった。そのためEMASTはPDACの予後マーカーとしての役割は示すことができなかったが、症例数が少なく今後の検討課題である。同様にCRCで報告されている5-FUやDNA-PK阻害薬のバイオマーカーとなり得るかについても今後さらなる検討が必要である。

また本研究では、EMASTとIHCにおけるMSH3タンパク質発現レベルに有意差を認めなかったが、今後さらなる症例の蓄積により評価が確立すれば、MSI-Hと同様に少量の検体でEMASTが評価できるようになることが期待される。

#### [結論]

本研究で、PDAC 患者の約 50% が EMAST 陽性であることを報告した。これは PDAC における EMAST の陽性率を示した最初の報告である。PDAC においては臨床病理学的に有効なバイオマーカーがないため、EMAST がバイオマーカーとして用いることができるのかさらなる症例の上乗せを行うことが必要である。