HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Microsatellite frameshift variants in SGO1 of gastric cancer are not always associated with MSI status

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉山, 智洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003820

博士（医学）　杉山　智洋

論文題目

Microsatellite frameshift variants in *SGO1* of gastric cancer are not always associated with MSI status

（胃がんの *SGO1* マイクロサテライトフレームシフトバリアントは MSI ステータスと常には関連していない）

論文の内容の要旨

［はじめに］

これまで我々のグループでは、Shugoshin1（*SGO1*）の発現低下や変異タンパク質の出現による機能異常は、染色体不安定性（CIN）の原因となり、アイソフォームの異なる SGO1 においてタキサンの感受性を低下させることを報告してきた。さらに、変異 *SGO1* の一つである *SGO1-P1* ではフレームシフト変異のためタンパク質が短縮し、CIN が誘導されることを報告してきた。そのような中、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）/ミスマッチ修復タンパク質欠損の消化管がんを背景とした *SGO1* のマイクロサテライト領域におけるフレームシフト変異が報告されたが、ほとんどがステージⅠ～Ⅲの患者でしか評価しておらず、*SGO1* に複数あるマイクロサテライト領域のうち 2 か所でしか評価していなかった。そこで我々は、ステージⅣを含めた複数の胃がん症例における 5 か所すべてのマイクロサテライト領域のフレームシフト変異頻度およびマイクロサテライト不安定性（MSI）ステータスについて検討した。

［患者ならびに方法］

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会（承認番号: 16-138）の承認を得て実施した。浜松医科大学医学部附属病院にて診断・治療を行い、同意が得られた胃がん切除症例 30 例、非切除症例 25 例の計 55 例について検討した。腫瘍部・正常部からそれぞれ DNA を抽出した。*SGO1* のエキソーム領域にはエクソン 6（A7 と A9 のリピート）、エクソン 7（A6 のリピート）、エクソン 8（T6 と A7 のリピート）の 5 か所マイクロサテライト領域を認めた。抽出した DNA の上記領域に対して PCR を行い、サンガー法にてシークエンスを行い、配列を確認した。変異を認めたものは TA クローニングを行い体細胞変異であることを確認した。MSI ステータスは追加で同意が得られた切除例 24 例と非切除例 1 例において、Gene mapper を用いて評価した。12 か所のマイクロサテライト領域を評価し、すべて安定であったものをマイクロサテライト安定性（MSS）、0～30%で不安定であったものを低頻度 MSI（MSI-L）、30%以上で不安定であったものを MSI-H とした。

［結果］

5 か所のマイクロサテライト領域の中でフレームシフト変異を認めたのはエク

ソン 6 の A9 のみであり、全て A9 が A8 になる変異 c.973delA であった。c.973delA の頻度は切除検体では 30.4%、非切除検体では 40.9%と同程度の頻度であった。

MSI ステータスは、MSI-L は 1 例もなく、MSI-H は 3 例であった。野生型 *SGO1* において、MSS は 18 例、MSI-H は 1 例であった。c.973delA の変異型 *SGO1* では MSI-H は 2 例であった。そして MSS が 4 例であった。このように、*SGO1* 変異は MSI-H が必須条件ではなかった。

［考察］

我々の今回の研究結果では、5 か所存在する *SGO1* マイクロサテライト領域においてフレームシフト変異をきたしているものは既存の報告と一致した c.973 のみであった。また、ステージ IV 症例を十分に加えた全ステージにおいて、A9 が A8 になる変異を認めていた。更には、MSI ステータスに関わらず、一定の頻度で *SGO1* のフレームシフト変異が見られており、*SGO1* のフレームシフト変異は DNA ミスマッチ修復機構の破綻によるものではないことが推測された。*SGO1* フレームシフト変異を来した細胞では、遺伝子の短縮を来すことが予想される。SGO1 タンパク質の N 末端には protein phosphatase 2A および chromosomal passenger complex との相互作用に必要とされる構造がある。短縮した SGO1 ではこの構造が保たれるためにセントロメアへの局在は保たれるものと思われる。一方、C 末端にはヘテロクロマチンタンパク質 1 およびリン酸化ヒストン H2A との相互作用に必要とされる構造がある。SGO1-P1 ではこの領域が存在しないことから、正常な姉妹染色分体の分離ができず CIN が誘導されると思われる。同様にエクソン 6 で変異を来した c.973delA は p.Met325Cys*28 でストップコドンが出現しエクソン 7 以降は消失する。よって SGO1-P1 と同様に CIN を引き起こすことが予想される。CIN の特徴を持った腫瘍では、タキサンなどの薬剤の感受性が異なることが過去の論文で報告されている。過去に我々が報告したアイソフォームの異なる SGO1 と同様に、*SGO1* フレームシフト変異においても、タキサンの耐性を示す可能性をはらんでいる。現在の実臨床では、胃がんの化学療法で、タキサン系薬剤の一つであるナブパクリタキセルが良好な治療成績を示しており、使用される機会が増えている。*SGO1* のフレームシフトを評価することでタキサン系薬剤の 1 つであるナブパクリタキセルの効果が予想できることは有益なことである。

［結論］

ステージⅣを含めた全ステージにおいて、進行胃がんの約 4 割では *SGO1* のフレームシフト変異を来しており、必ずしも MSI ステータスと関連は見られなかった。リミテーションとしては、すべての臨床検体において MSI ステータスを評価できかった。マイクロサテライト領域の変異は原因不明のものが多くの頻度があり、*SGO1* フレームシフト変異を含めて原因は今後さらなる研究を要する。また、*SGO1* フレームシフト変異を来した場合に、CIN が誘導されるか、そ

してタキサンに対する薬剤の感受性が変化するかはさらなる研究を要する。