



Pure somatic pathogenic variation profiles for patients with serrated polyposis syndrome: a case series

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 日高, 操希 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004348

博士（医学）日高 操希

論文題目

Pure somatic pathogenic variation profiles for patients with serrated polyposis syndrome: a case series

（鋸歯状ポリポシス症候群患者における体細胞病的バリエーションプロファイル：症例集積）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

鋸歯状病変から大腸がんへの発育は serrated pathway と呼ばれ、古典的な adenoma-carcinoma pathway とは分子遺伝学的に異なるといわれている。鋸歯状病変（serrated lesion; SL）は過形成ポリープ（hyperplastic polyp; HP）、鋸歯状腺腫（traditional serrated adenoma; TSA）、sessile serrated lesion（SSL）と組織学的に多彩であり、その分子遺伝学的特徴は複数の研究グループから多数の患者検体を用いた解析結果が報告されている。しかしながら、患者ごとに生殖細胞系列の遺伝学的背景や環境的背景は異なり多様であるため、どの遺伝子変化が鋸歯状病変に影響を及ぼしているのかが明確にされていない。そこで本研究は、生殖細胞系列の遺伝子プロファイルや環境因子が同一といえる、鋸歯状ポリポシス症候群（serrated polyposis syndrome; SPS）患者内の鋸歯状病変間で体細胞遺伝子プロファイルを比較し、どのような遺伝子の変化が鋸歯状病変に影響を与えているのか見出すことを目的とした。

〔材料および方法〕

WHO2019 の SPS 診断基準を満たした SPS 患者 2 症例を対象とした。両患者の医学的情報については、書面を用いた説明の上、患者本人の同意を得て入手した。SPS 患者 2 症例の末梢血から抽出した DNA および内視鏡的に切除した病変のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織から抽出した DNA（Case#1; SSL3 病変、HP1 病変、TSA1 病変、Case#2; SSL3 病変、管状腺腫 1 病変）を用いた。DNA の品質が保証された検体について、既存の遺伝子パネルである QIAseq Human Colorectal Cancer Panel（71 遺伝子）に、*RNF43* 遺伝子を追加した計 72 遺伝子を搭載した複数遺伝子パネルで解析を行い、比較検討した。また、変異シグネチャーも検討した。なお、本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て行った（承認番号: 17-222）。

〔結果〕

Case#1 では TSA と 1 病変の SSL に既知の *BRAF* 体細胞病的バリエーション（c.1799T>A, p.Val600Glu）が、別の SSL（1 病変）に *RNF43* スプライスサイトバリエーション（c.687G>A）が認められた。Case#2 では 3 病変の SSL に *BRAF* 体細胞病的バリエーション（c.1799T>A, p.Val600Glu）が認められ、管状腺腫では *APC* 体

細胞病的バリエント (c.4249_4265delATTATAAGCCCCAGTGA, p.Ile1417 SerfsTer4) が認められた。また、変異シグネチャーを確認したところ、C>T 置換が鋸歯状病変全体では最も多く、CCT>CTG の配列変化が多い傾向を呈した。組織別ではこの変化は SSL 以外の病変で認められた。

[考察]

今回、以下の 3 点の知見が得られた。FFPE 組織から品質管理された DNA が得られ、次世代シーケンサーを用いた体細胞 DNA プロファイルを検出できた。SPS 患者内の SL の体細胞病的プロファイルは、多様な生殖細胞系列の遺伝学的背景を持つ患者集団を用いた過去の報告との互換性が認められた。SPS 患者の管状腺腫の DNA プロファイルは、SL とは全く異なるものであった。本研究は、生殖細胞系列の遺伝学的プロファイルと環境的背景の同一な患者内の SL 間での体細胞遺伝的プロファイルの相違を述べた最初の研究である。

BRAF 遺伝子の変異は、先行研究においてほぼ全ての SSL に認められている。本研究では Case#1 において 2 つの異なる SSL に *BRAF* 体細胞病的バリエント (c.1799T>A, p.Val600Glu) が認められた。この 2 つの SSL に着目すると、検出された *BRAF* 体細胞病的バリエント以外の遺伝子プロファイルが全く異なっていた。したがって、Case#1 の 2 つの SSL は共通の *BRAF* 体細胞病的バリエントによって始まり、その後異なる遺伝子プロファイルの蓄積を経て進行すると推定されるが、今後さらなる知見の検討が必要である。Case#2 の管状腺腫には *APC* 体細胞病的バリエント (c.4249_4265delATTATAAGCCCCAGTGA, p.Ile1417 SerfsTer4) が認められ、その遺伝子プロファイルは Case#2 の SSL とは全く異なるものであり、serrated pathway と adenoma-carcinoma pathway は全く異なる変異の蓄積により発生することが示唆された。複数遺伝子パネルに追加した *RNF43* 遺伝子変異は、過去にも SL において生殖細胞変異または体細胞変異が検出されている重要な遺伝子の 1 つである。過去には *RNF43* の体細胞病的バリエントと CRC との関連の報告もあること、本研究 Case#1 の SSL で *RNF43* スプライスサイトバリエントが認められたことを総合すると、*RNF43* 病的バリエントは鋸歯状病変からがんへの発育親展に関連する可能性があるが、エピジェネティックな特徴を明らかにするためのメチル化プロファイルの評価など、今後追加の検討が必要である。

[結論]

同一患者内の鋸歯状病変間解析でも、多数の患者を用いた過去の検討と同様に *BRAF* 体細胞病的バリエント (c.1799T>A, p.Val600Glu) が多く認められた。また、aging の特徴を呈する変異シグネチャーが非 SSL で認められたことは鋸歯状病変の病態を考えるうえで重要である。