

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

| | |
|-----------|--|
| タイトル | Genotype phenotype correlation of small intestinal polyps on small bowel capsule endoscopy in familial adenomatous polyposis |
| 別タイトル | 家族性大腸腺腫症患者における小腸ポリープの遺伝型 表現型相関の検討 |
| 作成者(著者) | 福士, 剛蔵 |
| 公開者 | 東邦大学 |
| 発行日 | 2023.05.26 |
| 掲載情報 | 東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6. |
| 資料種別 | 学位論文 |
| 内容記述 | 主査: 松岡克善 / タイトル: Genotype phenotype correlation of small intestinal polyps on small bowel capsule endoscopy in familial adenomatous polyposis / 著者: Gozo Fukushi, Masayoshi Yamada, Yasuo Kakugawa, Masahiro Gotoh, Noriko Tanabe, Mineko Ushiana, Tomoko Watanabe, Takayuki Yamazaki, Minori Matsumoto, Makoto Hirata, Takeshi Nakajima, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Takahisa Matsuda, Yoshinori Igarashi, Yutaka Saito / 掲載誌: Gastrointestinal Endoscopy / 巻号・発行年等: 97(1): 59-68, 2023 / |
| 著者版フラグ | none |
| 報告番号 | 32661乙第2977号 |
| 学位記番号 | 乙第2812号 |
| 学位授与年月日 | 2023.05.26 |
| 学位授与機関 | 東邦大学 |
| メタデータのURL | https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD46727290 |

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

福土剛蔵より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2812 号

学位申請者 : 福 士 剛 蔵

学位論文 : Genotype–phenotype correlation of small-intestinal polyps on small-bowel capsule endoscopy in familial adenomatous polyposis

(家族性大腸腺腫症患者における小腸ポリープの遺伝型–表現型相関の検討)

著 者 : Gozo Fukushi, Masayoshi Yamada, Yasuo Kakugawa, Masahiro Gotoh, Noriko Tanabe, Mineko Ushiyama, Tomoko Watanabe, Takayuki Yamazaki, Minori Matsumoto, Makoto Hirata, Takeshi Nakajima, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Takahisa Matsuda, Yoshinori Igarashi, Yutaka Saito

公表誌 : Gastrointestinal Endoscopy 97(1): 59–68, 2023
DOI: 10.1016/j.gie.2022.08.042

論文内容の要旨 :

背景・目的 : 家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis: FAP) は、APC (Adenomatous polyposis coli) に生殖細胞系列病的バリエントを主な原因とする、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患である。幼少期から数百から数千の腺腫が結腸・直腸に発生し、未治療の場合、これらの病変はほぼ 100% の確率で癌化する。そのため、予防的大腸全摘出術が標準治療となり予後が大幅に改善された。近年 FAP では、大腸外随伴腫瘍として胃癌や十二指腸癌、デスモイド腫瘍の存在が広く知られるようになった。そのため、大腸外随伴腫瘍の管理の重要性が増してきている。十二指腸ポリープやデスモイド腫瘍は遺伝型–表現型相関が知られており、定期的なサーベイランス検査が推奨されている一方、十二指腸以外の小腸病変は、その発生が十二指腸病変の重症度分類である Spigelman stage と関連していることが報告されているのみであり、遺伝子型に基づく小腸のサーベイランス検査の有用性については未だ明らかではない。本研究では小腸カプセル内視鏡検査 (Small-bowel capsule endoscopy: SCE) を用いて、FAP における小腸ポリープの発生と遺伝型–表現型相関について検討した。

対象・方法：2012年4月～2021年3月に国立がん研究センター中央病院でSCEを施行したFAP患者64名を対象とした。このうちSCEを中止した4名と上部消化管内視鏡検査が行われなかった1名を対象外とした。更に、遺伝型-表現型相関については遺伝子解析がされていなかった患者18名を対象外とした。最終的に41名の患者における小腸ポリープの遺伝型-表現型相関について検討した。SCEは3名の内視鏡専門医がそれぞれ読影し、所見が異なる場合は中央判定を実施した。

結果：Spigelman stage別の小腸ポリープの有病率(n=59、ポリープ数の中央値)は、ステージ0からIVでそれぞれ26% (n=19、1.5個)、0% (n=3、0個)、44% (n=16、5個)、60% (n=10、4個)、73% (n=11、25.5個)であった。Spigelman stage IIIおよびIV群では、stage 0群に比べ、有意に多くの小腸ポリープが確認された(P < 0.05)。また、5個以上の小腸ポリープが確認されたAPC変異部位は、codon 278、1062、1114、1281、1307、1314、1504であった。生殖細胞系列に病的変異が同定されなかった5名の患者のうち、5個以上のポリープが確認されたのは1名のみであった。

考察：Spigelman stageと小腸ポリープの罹患には正の相関がみられることが報告されており、本研究の結果と矛盾しなかった。Matsumotoら(2008年)はAPC exon 15 - 16に病的バリエントを有する患者で小腸ポリープの罹患率が高かったと報告している。本研究ではその罹患率に加えポリープ数も多かったことから、この部位が十二指腸以外の小腸ポリープの遺伝型-表現型相関と関連していることが示唆された。また、APC exon 16に存在する20アミノ酸リピート(codon 1265 - 2035)やMutation cluster region (MCR)領域(codon 1286 - 1513)はβ-カテニン結合部である。本研究で小腸ポリープ罹患のリスク因子と算出され、5個以上小腸ポリープが観察されたAPC codon 1062 - 1504はこのβ-カテニン結合部と重なっており、β-カテニンが小腸ポリープの発生と関連することが示唆された。さらに本検討で小腸ポリープ発生のリスク因子として明らかになった。さらに、codon 278の病的バリエントは、Saurinら(2002年)が十二指腸のポリープ発症の関連を報告しているcodon 279の近傍である。このことからこの付近の病的バリエントは十二指腸と小腸のポリープ発生のリスク因子の可能性があると考えた。Ishizuら(2021年)はAPCの体細胞変異は非乳頭部十二指腸腺腫に多いが、腺癌には少ないと報告している。実際に、本研究で確認された腺癌(粘膜内癌)は1例のみであり、さらに、FAPの空・回腸癌の報告は少なく、サーベイランスSCEの実施は限定的に行うことができると考えられた。

結論：家族性大腸腺腫症患者において、APCのcodon 278、1062 - 1504に病的変異を有する、またはSpigelman stage III以上の患者においては、小腸カプセル内視鏡検査による小腸のサーベイランスを検討する。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | |
|---------------|-----|-----------|
| 学位番号乙第 2812 号 | 氏 名 | 福 士 剛 蔵 |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 松 岡 克 善 |
| | 副 査 | 前 谷 容 |
| | 副 査 | 船 橋 公 彦 |
| | 副 査 | 内 藤 篤 彦 |
| | 副 査 | 大 塚 由 一 郎 |

学位論文の審査結果の要旨 :

家族性大腸腺腫症 (FAP) は、APC 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを主な原因とする常染色体顕性遺伝疾患である。数百から数千の腺腫が結腸・直腸に発生し、これらはほぼ癌化するため、予防的大腸全摘出術が標準治療となっている。また小腸にもポリープが発生することがあり、特に十二指腸ポリープに対しては定期的なサーベイランスが推奨されている。一方、十二指腸以外の小腸ポリープについてのサーベイランスの有用性や遺伝子型-表現型についての報告は少ない。本研究では小腸カプセル内視鏡検査(SCE)を用いて、FAP における小腸ポリープの発生頻度と発生数、遺伝子型-表現型相関について検討した。国立がんセンター中央病院で SCE を施行し評価可能であった FAP 患者 59 名を対象とした。そのうち、遺伝子解析がされた 41 名の患者において小腸ポリープの遺伝子型-表現型相関を検討した。Spigelman stage 別の小腸ポリープの有病率 (n=59、ポリープ数の中央値) は、ステージ 0 から IV でそれぞれ 26% (n=19、1.5 個)、0% (n=3、0 個)、44% (n=16、5 個)、60% (n=10、4 個)、73% (n=11、25.5 個) であり、Spigelman stage III および IV 群では、stage 0 群に比べ、有意に多くの小腸ポリープが確認された。また、5 個以上の小腸ポリープが確認された APC 変異部位は、codon 278、1062、1114、1281、1307、1314、1504 であった。以上の結果より、FAP の患者において、APC 遺伝子の codon 278、1062-1504 に病的変異を有する、または Spigelman stage III 以上の患者においては、SCE による小腸のサーベイランスを検討する必要があることが示唆された。

学位審査会は 2023 年 3 月 28 日、審査委員 3 名 (書面審査 2 名) の出席のもとで開催された。申請者による研究内容についてのプレゼンテーションに続いて、活発な質疑応答が行われた。本研究が既報より発展できた点、FAP における小腸ポリープ/小腸癌の発生頻度・発生部位、十二指腸と空腸のポリープの生物学的動態の相同性、小腸ポリープの摘除の適応、遺伝子型と組織型との相関、Spigelman stage が高いかつリスク遺伝子型を有するにも関わらず小腸ポリープが少ない患者の特徴などについての質問がなされ、申請者はいずれの質問に対しても適切に回答した。特に申請者は本研究の結果に基づいて、FAP 患者における小腸病変の最適なサーベイランス法について、Spigelman stage III 以上もしくは APC 遺伝子のリスクバリエーションを有する患者を対象とし、SCE によって行うことの妥当性について詳細に説明した。一方で、検査間隔については今後の検討課題であると述べた。

FAP 患者を対象に、SCE で評価した小腸ポリープの発生頻度・発生数と表現型-遺伝子型相関を明らかにした研究であり、FAP における小腸ポリープのサーベイランス法を考える上で重要な情報を示した点を評価し、出席した審査委員全員一致で学位に相当すると判断し、学位審査会を終了した。