

学 位 論 文 要 旨

研究題目 Gastric Xanthelasma, Microsatellite Instability and Methylation of Tumor Suppressor Genes in the Gastric Mucosa: Correlation and Comparison as a Predictive Marker for the Development of Synchronous/Metachronous Gastric Cancer

(胃粘膜における胃黄色腫、マイクロサテライト不安定性、癌抑制遺伝子のメチル化：同時性/異時性胃癌発症の予測マーカーとしての相関と比較)

消化器内科学（指導教授又は研究科紹介教授 三輪 洋人）

氏 名 福島 政司

【背景】内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection; ESD）により早期胃癌治療が可能となったが、治療後に同時性/異時性胃癌の発生が懸念されるため、内視鏡的サーベイランスが推奨されており、その効率を向上させるために、同時性/異時性胃癌の発生を予測するマーカーが望まれる。

【目的】本研究では、同時性/異時性胃癌発症の予測マーカーとして胃粘膜に生じる胃黄色腫（gastric xanthelasma; GX）と分子異常の意義を検討した。

【方法】先行研究において ESD 治療を受けた際に非腫瘍部胃粘膜におけるマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability; MSI）、*human mutL homolog 1 (hMLH1)*、*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)*、および *adenomatous polyposis coli (APC)* 遺伝子のメチル化が既に調査済みの被験者で、その後、上部消化管内視鏡検査で 12 カ月以上の経過観察が可能であった被験者を対象とした。早期胃癌に対して ESD 治療を受けた被験者（合計 115 名）の予後調査を行い、同時性/異時性胃癌発症の有無を確認した。その上で、GX の有無または上述の遺伝子異常の有無と同時性/異時性胃癌発症の関連性について統計学的に解析した。

【結果】早期胃癌患者 115 人のうち、サーベイランス開始時、GX 陽性者数は 59 人（51.3%）で、以下の遺伝子異常の陽性者は次の通りであった。MSI 48 人（41.7%）、hMLH1 メチル化 37 人（32.2%）、CDKN2A メチル化 7 人（6.1%）、APC メチル化 18 人（15.7%）。追跡期間中、115 人中 21 人（18.3%；同時性 5 人、異時性 16 人）に同時性/異時性胃癌が認められた。GX を有する 59 人中 16 人（27.1%）、有さない 56 人中 5 人（8.9%）は ESD 後に同時性/異時性胃癌を発症していた。MSI を有する患者 48 人中 7 人（14.6%）に同時性/異時性胃癌が認められた。また hMLH1 メチル化患者 37 人中 6 人（16.2%）に同時性/異時性胃癌が発症した。CDKN2A メチル化患者 7 人のうち 3 人（42.9%）、APC メチル化患者 18 人のうち 3 人（16.7%）に同時性/異時性胃癌が発症した。GX の存在と MSI 陽性または hMLH1、CDKN2A、APC のメチル化陽性には有意な関連を認めなかった。GX だけが有意に（ $p=0.0059$ ）、独立した（ハザード比、3.275；95%信頼区間、1.134-9.346）同時性/異時性胃癌の発症予測因子であることが示された。

【結語】GX は通常内視鏡で容易に検出することができ、早期胃癌患者における MSI や hMLH1、CDKN2A、APC のメチル化の分子変化と比較して、同時性/異時性胃癌発生の予測マーカーとして有用であることが示された。