

論文内容要約

論文題目

散発性若年発症大腸癌におけるゲノム変化の解析

責任講座： 内科学第二 講座
氏名： 梅原 松樹

【要約】

【背景】欧米では 50 歳以下の若年発症大腸癌（EOCRC）が増加傾向にあり社会問題となっている。EOCRC は LOCRC と比べて左側結腸に多く発生し、未分化型癌が多く、リンパ節転移や神経浸潤をきたしやすく、より進行した病期で診断され、また再発もきたしやすいとされるなど異なる臨床的特徴をもつが、その特徴や発生機序は不明な点が多い。また、本邦での EOCRC の動向も不明な点が多い。そこで、本邦における EOCRC の疫学的調査と散発性 EOCRC の臨床背景および体細胞バリエントの特徴を解析した。【方法】1975 年から 2015 年までの国立がん研究センターの統計データを用いて、本邦の EOCRC の罹患率を調査した。2014 年 4 月から 2021 年 12 月の間に当院にて診断した連続 696 例の大腸癌（EOCRC 29 例、LOCRC 667 例）を対象とし診療録から臨床情報を収集し、EOCRC の臨床背景を検討した。切除標本の FFPE 組織から十分な量と質の DNA が抽出できた EOCRC 17 例（16 例は MSI-low）と背景が一致した LOCRC 17 例の癌部のゲノムバリエントを、がん関連 409 遺伝子を対象にしたパネルシーケンスにて同定し、同義型バリエント、公用データベースで 0.1%以上のバリエントは除外し解析した。免疫染色にて特徴的なバリエントと関連する蛋白発現および CD68 陽性マクロファージの浸潤を検討した。【結果】本邦の CRC における EOCRC の割合は 2003 年から 2015 年まで 0.83%上昇していた。EOCRC は LOCRC と比し、左側結腸に多く、未分化型の割合が高く、BMI、高血圧症、脂質異常症、糖尿病の有病率が低く、進行病期が多かった。EOCRC では LOCRC に比し、癌部での *FLT4* バリエント陽性例が多く（82.3% vs. 41.2%、 $p < 0.05$ 、FDR < 0.05 ）、特に転移のない EOCRC で陽性率が高かった（ $p = 0.02$ ）。*APC*、*TP53*、*KRAS*、*BRAF* 遺伝子バリエントの頻度は両群で差はなかった。*FLT4* バリエント陽性例では癌腺管で *FLT4* がコードするタンパクである VEGFR3 高発現例が多く（ $p < 0.05$ ）、CD68 陽性マクロファージの浸潤密度は、*FLT4* バリエント陽性例で平均 2.85×10^{-3} 個/ μm^2 （IQR 2.07–3.64）であり、バリエント陰性例の 1.38×10^{-3} 個/ μm^2 （IQR 0.74–2.02）に比し有意に多かった（ $p < 0.01$ ）。また、VEGFR3 は CD68 陽性マクロファージに共発現していた。【結論】本邦における EOCRC の割合は 2003 年を境に増加傾向にあり、その臨床背景は欧米で報告された EOCRC の特徴と類似していた。*FLT4* 遺伝子の変調と CD68 陽性マクロファージが関連して、EOCRC の発育進展に重要な役割を果たしている可能性がある。