

矢寫弘之 論文内容の要旨

主論文

Novel serine/threonine kinase 11 gene mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients and endoscopic management

Peutz-Jeghers 症候群における STK11 遺伝子変異と消化管ポリープに対する内視鏡的診断及び治療の検討

矢寫 弘之、磯本 一、西岡 宏晃、山口 直之、大仁田 賢、市川 辰樹、竹島 史直、宿輪 三郎、伊東 正博、中尾 一彦、塚元 和弘、河野 茂

World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, 5 号, 3 卷, 102-110, 2013 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

博士課程

新興感染症病態制御学系専攻

(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒言

Peutz-Jeghers 症候群(PJS)は、常染色体優性遺伝性疾患で口腔や唇、指趾に色素沈着を伴い、消化管（小腸に多発、胃・結腸にも認める）に多発的に過誤腫性ポリポーシスが発生する疾患である。原因遺伝子の1つとして第19番染色体に存在する Serine/threonine kinase11(STK11)遺伝子が挙げられ、その遺伝子変異が PJS の発症に関与している。この遺伝子はすでに報告されている LKB-1 遺伝子と同一であることから STK11/LKB-1 遺伝子と記載される事が多い。PJS 患者では消化管ポリープによる腸重積や消化管出血、ポリープの癌化などを伴い切除術を要することが多い。近年ダブルバルーン小腸内視鏡の開発により、小腸ポリープの診断・治療が進み PJS 患者の小腸ポリープ切除術が腸重積や出血予防に寄与している。

Narrow band imaging (NBI)は RGB (Red/Green/Blue)照射光の帯域を狭帯域化して粘膜表層の毛細血管および微細構造を明瞭に画像化するシステムである。照射光の波長をヘモグロビン吸収ピークに合わせることで、毛細血管を高コントラストで描出できることが特徴であり、特に拡大内視鏡と組み合わせることで、癌・非癌病変の鑑別に有用である。

対象と方法

確定診断の得られた3家系6名の PJS 患者を対象とした。

- ① NBI 拡大内視鏡を用いて、胃と大腸の消化管腫瘍性病変の表面微細構造と血管構造とを観察した。
- ② ダブルバルーン内視鏡と下部消化管内視鏡を用いて小腸・大腸ポリープの切除を行い病理学的に評価を行った。
- ③ 各患者の末梢血から DNA を抽出して、STK11 遺伝子の全エクソンにわたる変異の有無を PCR ダイレクトシーケンス法を用いて解析した。

結果

- ① NBI 拡大内視鏡所見の広島分類では血管が認められないもしくはほとんど認められないものを TypeA, 腺管開口部が整った血管で囲まれているものを TypeB, 血管が不整で口径や分布が不均一であるものを TypeC と分類している. 今回ほとんどの胃ポリポーシスは TypeA を呈し, 大腸ポリポーシスは TypeB を呈しており病理組織と NBI 拡大所見は必ずしも一致はしていなかった.
- ② 27 回の治療で 79 個の小腸ポリープと 115 個の大腸ポリープの切除を行い, 病理上は悪性所見を認めず切除時に重篤な合併症はなかった.
- ③ 家系 I ではエクソン 5 に+658C>T (Q220X) のナンセンス変異を認めた. 家系 II の症例 4 ではプロモーター領域に-252C>A と-193C>A の遺伝子変異を認めたが, 症例 5 では異常を認めなかった. 家系 III の症例 6 ではエクソン 8 に+1062C>G (F342L) の遺伝子変異を認めた.

考察

STK11 遺伝子は 9 つのエクソンで構成され 433 個のアミノ酸からなる STK11 蛋白をコードする. PJS 患者にみられる遺伝子変異により, キナーゼドメインの不活性化がおこり, その発症や重症化に寄与している. STK11 は癌抑制遺伝子としても機能し過誤腫からの癌化に関与している可能性がある. 本研究ではこれまでに報告がない, 新たな STK11 遺伝子変異を PJS の家系 I と III において認めた. 家系 I ではエクソン 5 に+658C>T のナンセンス変異を認めた. この変異によりコドン 220 が CAG>TAG に変異したためアミノ酸としてグルタミンが産生されるところが終止となり, 機能不十分な短縮した蛋白質を形成したと考えられる. 家系 III の症例 6 でみられた+1062C>G の遺伝子変異 (F342L アミノ酸置換) は, キナーゼドメインには存在しなかった. 本例での散発性・遅発性のポリープ発症と関与している可能性も考えられる. 家系 II では多発ポリープと悪性腫瘍の合併を認めたが遺伝子異常を認めなかった. 実際 20~30% の症例では STK11 遺伝子異常を認めなかったとの報告もあり, STK11 以外の責任遺伝子が存在する可能性もある. NBI 拡大内視鏡観察は消化管の悪性腫瘍の悪性度や深達度の診断に有用との報告がある. 本研究にて PJS 患者の消化管ポリポーシスの NBI 拡大内視鏡観察を施行した. 胃の NBI 拡大内視鏡分類で TypeA, 大腸では TypeB の形態を呈しており悪性度はないと推定された. 大腸ポリープに関しては 10mm 以上のサイズのもを積極的に内視鏡的に切除を行ったが, 10mm 未満のものでも NBI 拡大内視鏡観察で血管不整の強いものに関しては積極的に内視鏡的切除を行った. 切除したポリープの病理学的検討は過誤腫性のポリープで内視鏡所見と矛盾のない所見であった. また, 本研究では 10 mm 以上の小腸ポリープに対してダブルバルーン内視鏡を用いて内視鏡的切除を施行したが重篤な合併症は認めなかった. PJS ではポリープからの消化管出血や腸重積により緊急手術が必要となる事がしばしばあるが, 今後ダブルバルーン内視鏡を用いた小腸ポリープの切除によりこれらの合併症が予防できると考えられ, PJS の小腸病変の標準的な予防治療になると考えられる.