



2024 年 6 月 19 日

報道機関 各位

公益財団法人がん研究会

RhoGAP 融合遺伝子陽性早期胃がんは 高いリンパ節転移陽性率と特徴的組織像を示す

【ポイント】

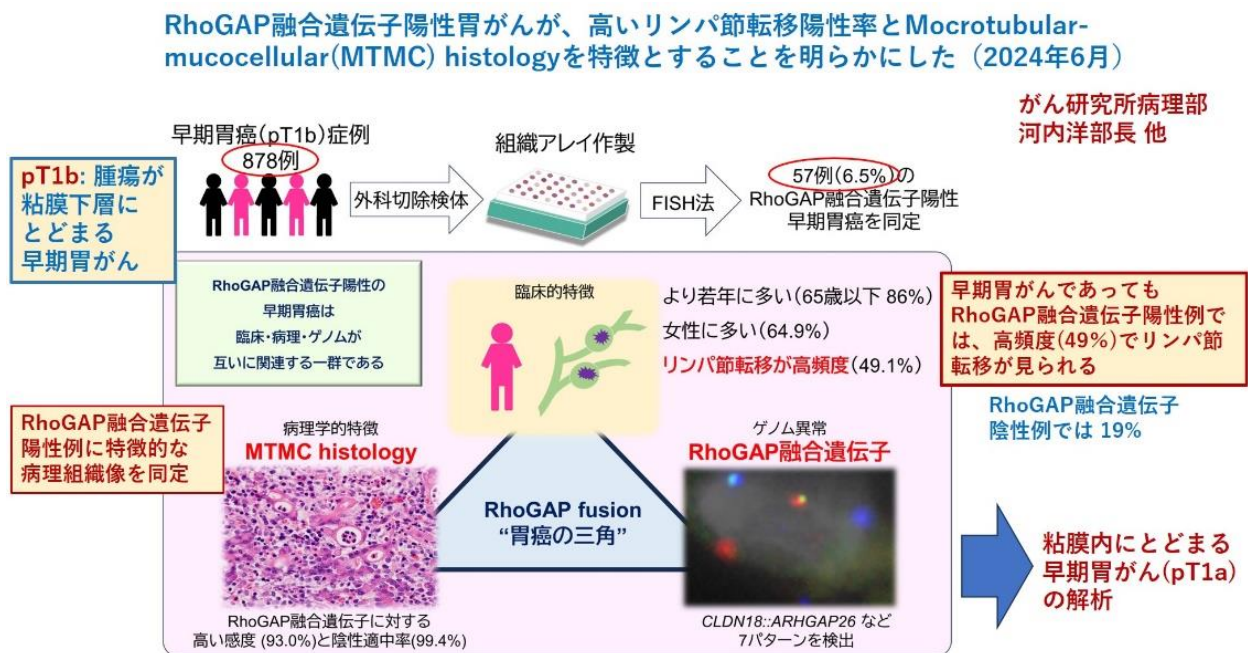
- ・ 従来の胃がん病理分類では抽出が困難であった、Rho GTPase activating protein (RhoGAP) に関連するゲノム異常を示す融合遺伝子陽性胃がん (RhoGAP 胃がん) を対象とし、組織アレイ (tissue microarray、TMA) と fluorescence in situ hybridization (FISH) を用いた多数例に対する効率的な融合遺伝子の拾い上げにより、早期における RhoGAP 胃がんの臨床病理学的特徴を明らかにしました。
- ・ RhoGAP 早期胃がんは若年女性に有意に多く、リンパ節転移の頻度が高い予後の悪いがんという臨床的特徴ももちます。また、病理組織学的には、「Microtubular-mucocellular (MTMC)」と名付けた特徴的な組織像を粘膜内領域にもつことが多いことがわかりました。
- ・ FISH 法による確定が必要ながんを、病理組織学的特徴から拾い上げることが期待できるので、RhoGAP 胃がんを効率的に診断することが期待されます。さらに、早期 RhoGAP 胃がんの診断により、早期胃がんの新たな治療方針決定アルゴリズムの確立、胃がん診療の発展が期待できます。

【概要】

公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部の河内洋診断病理学担当部長を中心とする研究グループは、878 例という大規模な早期胃がん症例に対して、FISH 法を用いた RhoGAP 融合遺伝子陽性の胃がんの検索を行い、その臨床病理学的特徴を明らかにしました。既報では RhoGAP 胃がんは、若年女性に多く、リンパ節転移率の高い予後の悪いがんとして報告されてきました。今回の検討では早期胃がんにおいても、若年女性に多くリンパ管侵襲やリンパ節転移の頻度が高い一方で、静脈侵襲の頻度は低いがんであることがわかりました。また、多変量解析を行うと RhoGAP 胃がんはリンパ節転移に対して最も高いオッズ比を示す独立因子となりました。さらに、融合遺伝子陽性胃がんの組織学的検討にて、微小腺管構造と粘

液細胞が混じり合う特徴的な組織パターン (“microtubular-mucocellular (MTMC) pattern” と名付けました)を示す傾向があることを見いだしました。今後、この悪性度が高い RhoGAP 胃癌という疾患群を組織学的にも拾い上げを行うことで、胃癌診療において新たな疾患概念を確立することが期待されます。本研究の成果は 2024 年 5 月 17 日に Gastric Cancer 誌において、印刷版に先立ちオンライン版として公開されました。

概要図



【研究内容】

<背景>

胃癌の病理分類では、本邦では分化型・未分化型の2大別分類 (中村ら、1968) が、海外では Intestinal type・Diffuse type の2大別分類 (Laurén ら、1965) が知られています。胃癌取扱い規約分類や WHO 分類では、管状腺がん・乳頭腺がん等の組織型に、高分化・中分化・低分化といった分化度を加味した分類が用いられています。一方、近年の分子生物学的研究の成果から、胃癌を EBV-CIMP (EBV)、MSI-hypermutated (MSI)、Genomically stable (GS)、Chromosomal instability (CIN) の4型に分類する Molecular phenotype の概念 (TCGA 分類) が提唱されました (Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2014)。この概念と病理分類にはある程度の相関は確認されていますが、未だ十分とは言い難く、また臨床応用が課題でもありました。TCGA 分類で GS 群に該当する *CLDN18::ARHGAP* 融合遺伝子は細胞形態制御等に関わる Rho シグナル伝達経路における、Rho GTPase activating protein (RhoGAP) に関する異常に属することから RhoGAP 胃癌と呼ばれ、近年注目されています。そこで RhoGAP 胃癌に注目し、早期胃癌における RhoGAP 胃癌の特徴を明らかにするための研究を行いました。

<研究方法と成果>

本研究では、がん研究会有明病院で外科的切除が施行された粘膜下層浸潤がんの連続 878 例に対し組織アレイを作製し、FISH 法を用いて RhoGAP 融合遺伝子を解析しました。その結果、RhoGAP 融合遺伝子は 57 例（6.5%）に認められました。融合遺伝子のパターンでは、*CLDN18::ARHGAP26* が 64.9% と最も多く、他に *CLDN18::ARHGAP6* (12.3%)、*CLDN18::ARHGAP42* (3.5%)、*CTNND1::ARHGAP26* (1.8%) が検出されました。リンパ節転移に対する多変量解析では、RhoGAP 融合遺伝子陽性、リンパ管侵襲、腫瘍径>2 cm、進行型の肉眼型、静脈侵襲、中下部の腫瘍占居部位が独立したリスク因子として示されました。特に、RhoGAP 融合遺伝子はリンパ節転移に対するオッズ比が最も高く（3.92）、95% CI は 2.12–7.27 でした（ $p < 0.001$ ）。RhoGAP 胃がんはその他の胃がんと比較して、若年女性に有意に多く、リンパ管侵襲（56.1%）およびリンパ節転移（49.1%）の頻度が高く、静脈侵襲の割合が低い（7.0%）ことが示されました（ $p < 0.001$ ）。病理組織学的には、偽索状の相互連結を伴った微小腺管構造と、様々な細胞質粘液量を持つ低分化腺がん細胞の集簇とが混在する組織像、すなわち microtubular-mucocellular (MTMC) 組織像が、RhoGAP 胃がんの 93.0%（57 例中 53 例）の粘膜内領域で認められました。MTMC 組織像は RhoGAP 融合に対して高い感度（93.0%）および陰性的中率（99.4%）を示しましたが、陽性的中率は低い結果でした（34.9%）。

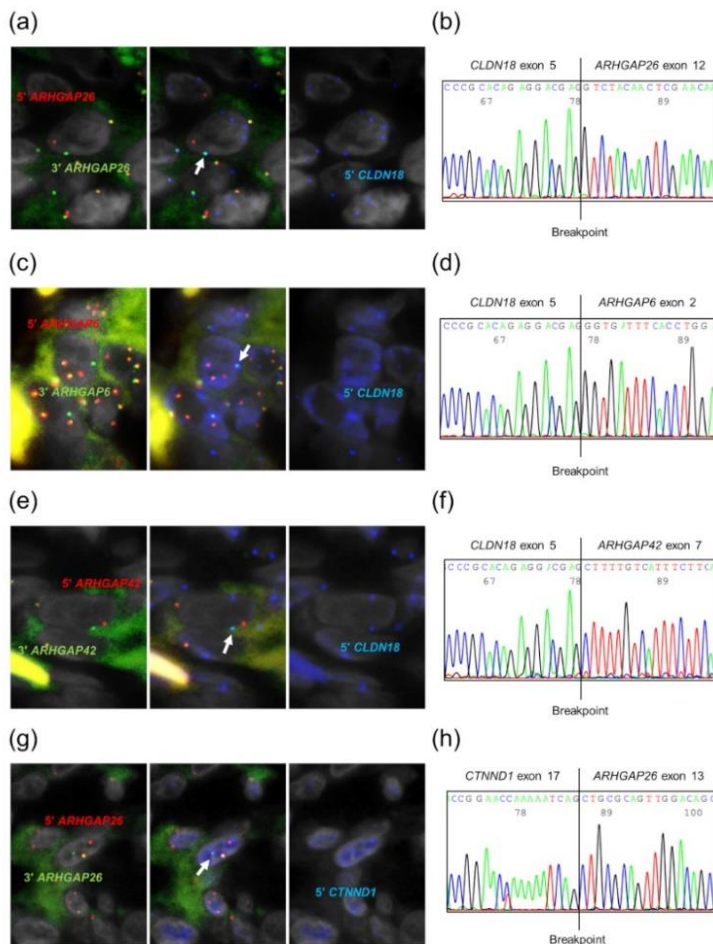


図 1：FISH 画像と RT-PCR 結果

RhoGAP 胃がんの FISH 画像(a,c,e,g)とそれに対応する RT-PCR 結果(b,d,f,h)

(a-b *CLDN18::ARHGAP26*

c-d *CLDN18::ARHGAP6*

e-f *CLDN18::ARHGAP42*

g-h *CTNND1::ARHGAP26*)

FISH 画像では、遺伝子の両側で赤色（ARHGAP の 5' 側）と緑色（ARHGAP の 3' 側）のシグナルの 2 つの蛍光色素が標識されています。写真左パネルのように赤色と緑色が離れている場合、遺伝子の切断が示されています。青色シグナル（CLDN18 または CTNND1 の 5' 側、右パネル）は、中央パネルの矢印で示されるように緑色のシグナルと重なっていて遺伝子の融合を示しています。RT-PCR 結果では、中央の黒線が切断箇所を示しています。

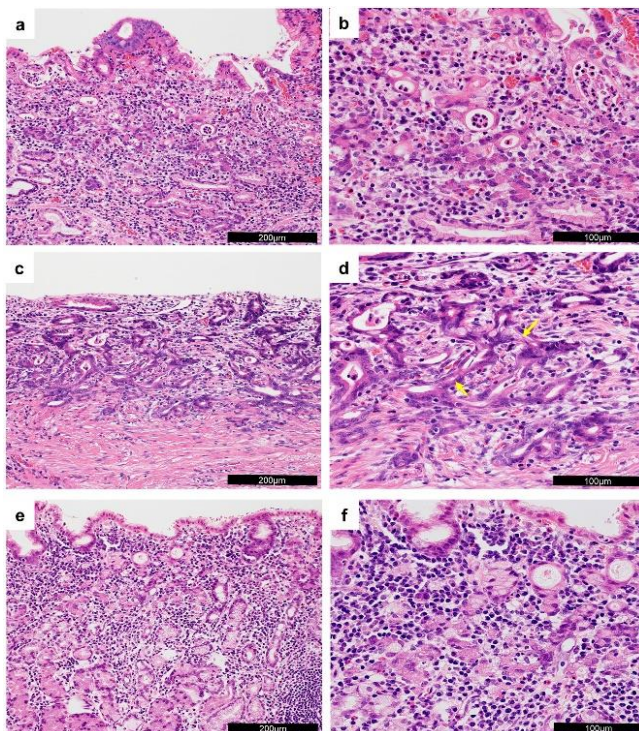


図 2：RhoGAP 胃がんの病理組織像

(a,b)粘膜内で微小腺管構造が目立ちます (microtubular pattern)。 (c,d)黄色矢印のような、腺管同士を橋渡しするような細い内腔を有する索状類似の構造を示します (pseudo-trabecular pattern)。 (e,f)細胞質に粘液を持った印環細胞様の形態を含む低分化腺がん細胞の集簇を認めます (mucocellular pattern)。

<今後の展望>

現在、早期胃がんはその深達度、組織型、潰瘍の有無によって、内視鏡治療と外科的手術に治療方針が分かれています。今回、RhoGAP 胃がんは早期胃がんにおいても高悪性度で高いリンパ節転移率を有することが明らかになりました。また、特異度は低いものの高い感度で MTMC という組織学的特徴から RhoGAP 胃がんを検出できることも示されました。今後は、粘膜内がんにおける RhoGAP 胃がんの特徴も明らかにした上で、特徴的な組織像から FISH 法による検索が必要ながんを拾い上げ、RhoGAP 胃がんを効率的に診断することが期待されます。さらに、早期 RhoGAP 胃がんの診断により、早期胃がんの新たな治療方針決定アルゴリズムの確立、胃がん診療の発展が期待できます。

今回のRhoGAP胃癌研究で 変わることが期待されること

治療

RhoGAP早期胃がんは、他の早期胃がんよりも**リンパ節転移率が高い**ことが判明。

他の早期胃がんとは、**異なる治療方針を今後考えていく必要がある**。

病理診断

RhoGAP早期胃がんは**正確に診断する必要があるが、FISH法は煩雑で全例に行うのは難しい**。

特徴的な組織像を見いだしたので、FISH法を行うべき例を、通常の**病理診断時に選ぶことが可能となった**。

【本研究への支援】

本研究は以下の研究費支援を受けて実施されました。

独立行政法人日本学術振興会 科学研究費基盤(C) (21K06918) (代表:河内洋)

【用語解説】

融合遺伝子

2つの別の遺伝子が、何らかの異常により、それぞれ途中でつながったものです。その産物であるタンパク質が、細胞の生存に有利なものである場合にはがん化の原因となります。

組織アレイ (tissue microarray、TMA)

組織標本ブロックから検索対象となる部分を選定し、小さな円柱(コア)状に抜き取り、多数の病理組織切片を集約し、1枚のスライドガラス上に整列固定させたものです。組織アレイにより多数例の網羅的解析が可能になります。

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法

蛍光色素を標識したプローブDNAを、スライドガラス上に展開した染色体や核にハイブリダイゼーションする手法です。プローブと相補性のあるゲノム部位を蛍光シグナルとして観察し、融合遺伝子を検出します。本研究では、がん研究会がん研究所病理部が独自に設計したプローブをもちいました。

【論文情報】

○論文名: Early gastric cancer with RhoGAP fusion is linked to frequent nodal metastasis and a part of microtubular-mucocellular histology

○掲載誌: Gastric Cancer DOI: 10.1007/s10120-024-01507-4.

○著者: Hiroto Noda, Seiji Sakata, Satoko Baba, Yuki Togashi, Kaoru Nakano, Toshiaki Hirasawa, Izuma Nakayama, Chiina Hata, Manabu Takamatsu, Emiko Sugawara, Noriko Yamamoto, Junko Fujisaki, Souya Nunobe, Katsuhiko Iwakiri, Kengo Takeuchi, and Hiroshi Kawachi[#] ([#] 責任著者)

【お問い合わせ先】

<本研究に関するお問い合わせ先>

公益財団法人がん研究会 がん研究所病理部

河内洋 (診断病理学担当部長/有明病院病理部部長)

〒135 - 8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL : 03-3520-0111 (内 8061)

e-mail: hiroshi.kawachi@jfcr.or.jp

<取材等に関するお問い合わせ先>

公益財団法人がん研究会 広報課

TEL 03-3570-0775

e-mail: ganken-pr@jfcr.or.jp