



東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY

2025 年 10 月 28 日

報道機関 各位

熊本大学
東京大学医科学研究所
九州大学

GAPPS における胃癌発生に関わる遺伝子変異の解明

(ポイント)

- GAPPSは、遺伝的に胃ポリープが多発し、胃癌リスクの高い疾患である遺伝性胃ポリーポーシス症候群の一つで、特異的な臨床像を呈する。
- GAPPSにおいて原因遺伝子であるAPCの体細胞変異がポリープおよび癌に認められ、KRAS変異は癌に特異的に生じることを発見した。GAPPSの発癌は一般的な胃癌とは異なる発癌メカニズムを有している可能性がある。
- 本研究の成果により、KRAS変異がGAPPS発癌の有望なバイオマーカーとなる可能性が示された。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学 岩槻政晃教授、松本千尋医員、九州大学別府病院外科 三森功士教授、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターゲノム医科学分野 柴田龍弘教授、新井田厚司講師、高橋数冴助教らの研究グループは、Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) と呼ばれる遺伝性胃癌について、RNA シークエンス^{*1}および全エクソームシークエンス (WES) ^{*2}を用い、GAPPS の発癌に関与する遺伝子変異を明らかにしました。

GAPPS の原因遺伝子として、APC のプロモーター^{*3}領域の生殖細胞変異^{*4}は既に報告されていましたが、ポリープから癌へと進展する過程でどのような遺伝子変異がどのように蓄積していくのかは、これまで明らかではありませんでした。

今回の共同研究により、GAPPS のポリープには癌抑制遺伝子 APC の体細胞変異^{*5}が認められ、さらに癌では APC 変異に加えて癌遺伝子 KRAS の体細胞変異が蓄積していることを世界で初めて明らかにしました。これらの知見は、基礎的には胃癌の発症機序の理解を深める上で有用であり、臨床的には常に発癌リスクを抱える GAPPS 家系において、癌の早期発見および治療介入の実現につながる可能性が期待されます。

本研究成果は 2025 年 10 月 28 日に科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)」に掲載されました。

本研究は、科学研究費助成事業、日本胃癌学会、および高松宮妃癌研究基金の支援を受けて実施されたものです。

(説明)

[背景]

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) は、胃体部から胃底部に局限して多数の胃底腺ポリープ (Fundic gland polyps: FGP) を形成し、そこから発癌を来す遺伝性腫瘍症候群です。2012 年に初めて報告されて以降、欧米および日本からの報告が増加しています。2016 年には、APC プロモーター 1B 領域の点変異が原因遺伝子変異として同定されましたが、正常胃粘膜からポリープ、さらには癌への進展における遺伝子変異の獲得や経路活性化の詳細は未解明であり、その発癌メカニズムは不明でした。熊本大学消化器外科では 2015 年に 1 例目を経験し、これまでに 6 家系 11 例の治療経験を有しています (図 1)。これらの貴重な臨床サンプルをすべて保存し、網羅的な遺伝子解析を行いました。

[研究の内容]

本研究は、GAPPS における腫瘍進展過程に関わる遺伝子変異と発現変化を明らかにすることを目的として実施しました。熊本大学病院で診断された GAPPS 患者 7 例 (3 家系) から、正常胃粘膜・ポリープ・癌の計 54 検体を取得し、全エクソームシーケンス (WES) および RNA シーケンスを行い、GAPPS の発癌に関与する遺伝子変異および発現の変化を解析しました。

[成果]

WES による変異解析の結果、ポリープの 53.8%、癌の 78.6%に APC の体細胞変異が認められました (図 2)。さらに、癌には特異的に KRAS 変異が起きていることが明らかとなりました。これらの APC および KRAS の変異は、症例間のみならず同一症例内の異なる癌にも認められ、GAPPS の発癌に関与している可能性

が示唆されました（図 3）。また、RNA による発現解析の結果、KRAS 関連シグナルの有意な活性化が癌において特異的に認められ、一般的な胃癌との比較でも、KRAS 関連経路が GAPPS の癌に特異的な活性経路であることが確認されました（図 4）。

〔展開〕

本研究は、疾患概念が普及し、症例が増えている GAPPS の発癌過程における APC および KRAS の共変異の意義を明らかにし、KRAS 変異が有望なバイオマーカーとなる可能性を示しました。この成果は、ctDNA^{*6} を用いた早期診断や、治療方針への応用が期待されます。

〔用語解説〕

- *1 RNA シークエンス：細胞内の RNA の配列と量を網羅的に解析する手法。
- *2 全エクソームシークエンス（WES）：ヒト全ゲノムの中で、タンパク質をコードする領域（エクソン）だけを対象に DNA を解析する方法。
- *3 体細胞変異：細胞で後天的に生じる遺伝子変異。
- *4 プロモーター：転写を開始させるタンパク質が結合する DNA 領域であり、遺伝子発現の調節を行う。
- *5 生殖細胞変異：精子や卵子などの生殖細胞に生じた遺伝子の変異。この変異は親から子へ遺伝し、家族性・遺伝性の疾患の原因となる。
- *6 ctDNA：血液中に存在する腫瘍由来の DNA 断片で、これらを解析することで癌の早期発見や再発、転移のモニタリングを行うことができる。

（論文情報）

論文名：Genomic and transcriptomic landscape of carcinogenesis in patients with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

著者：Chihiro Matsumoto, Kazuki K Takahashi, Masaaki Iwatsuki, Noriko Yasuda-Yoshihara, Atsushi Niida, Kohei Yamashita, Takeshi Morinaga, Kojiro Eto, Shiro Iwagami, Satoshi Ida, Hiromu Yano, Yoshihiro Komohara, Yuji Miyamoto, Takaaki Masuda, Yasuhito Tanaka, Koshi Mimori, Hideo Baba

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences*

doi：10.1073/pnas.2427133122

URL：https://doi.org/10.1073/pnas.2427133122

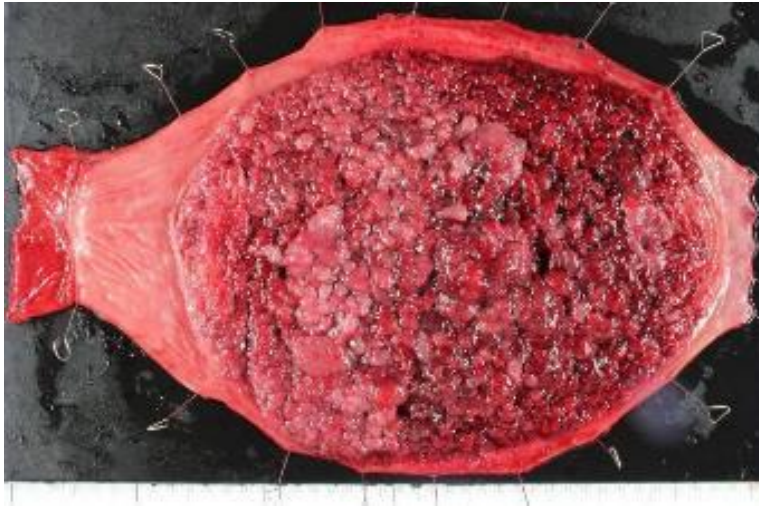


図1 GAPPS の切除標本写真

胃体部～胃底部（写真右側）に局限する多数の胃底腺ポリープを認める。

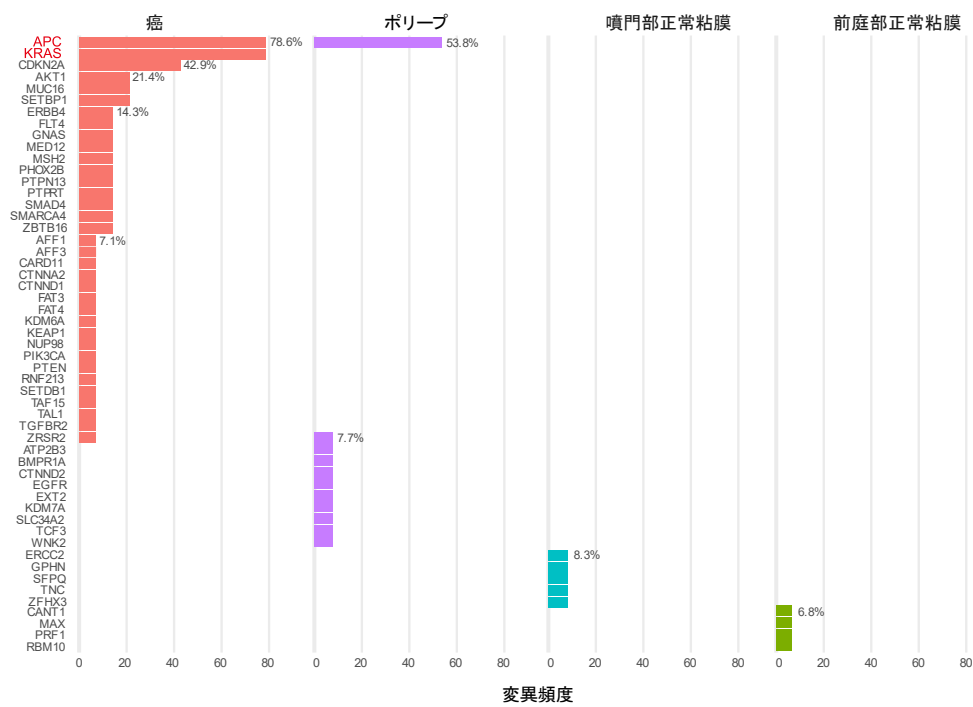


図2 各組織毎の遺伝子変異とその頻度

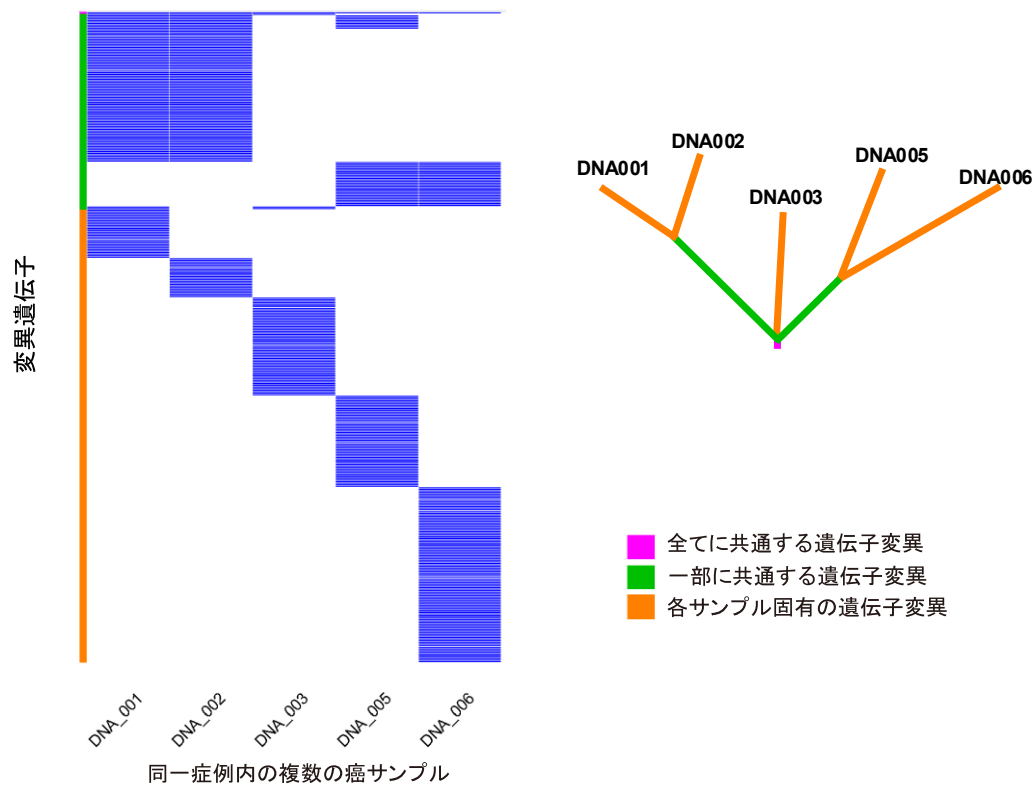


図3 同一症例内の複数の癌組織における APC および KRAS 変異の多様性

左：各サンプル間で共有される体細胞変異の重なりを示すマトリクス。列はそれぞれ異なるサンプルを表し、青のラインは各サンプルに同定された体細胞変異を示す。

右：変異の共有パターンに基づく系統樹。マゼンタは全サンプルに共通する体細胞変異、緑は一部のサンプル間で共有される変異、オレンジは各サンプル固有の変異を示す。これにより、同一症例内に3つのクローンが存在すると推測される。

下：各サンプルで同定された APC および KRAS の体細胞変異を示す。3つのクローンはそれぞれ異なる変異パターンを有しており、APC および KRAS の変異組み合わせがクローン間で異なることが確認された。

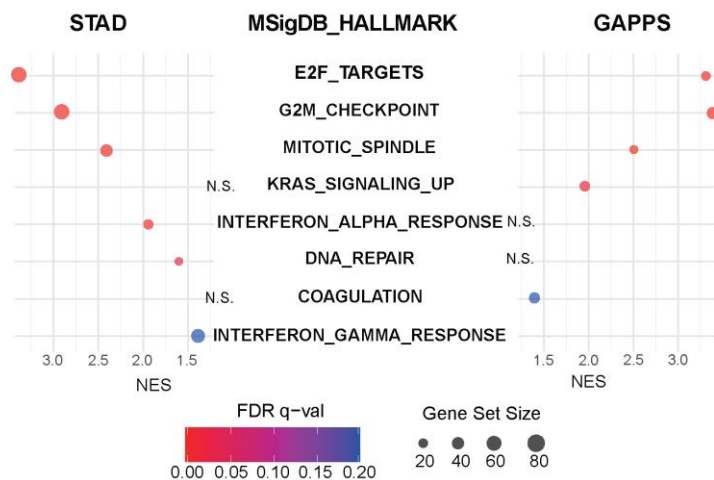


図4 一般的な胃癌（STAD）との活性化経路の比較

一般的な胃癌と比べて、GAPPS では細胞の増殖に関わる遺伝子に加え、KRAS 遺伝子の経路が特徴的に活性化していることが明らかになった。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

消化器外科学

担当：教授 岩槻政晃

電話：096-373-5212

e-mail：maiwa217@kumamoto-u.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

熊本大学総務部総務課広報戦略室

電話：096-342-3269

e-mail：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）

電話：090-9832-9760

e-mail：koho@ims.u-tokyo.ac.jp

九州大学 広報課

電話：092-802-2130

e-mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp