

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	安藤大史
論文審査担当者	主査 菅野祐幸 副査 本田孝行・伊藤研一
論文題目	Usefulness of a management protocol for patients with cervical multicystic lesions: A retrospective analysis of 94 cases and the significance of GNAS mutation (子宮頸部多嚢胞性病変に対する当科の対応と転帰: 94例の後方視的検討とGNAS遺伝子変異の意義)
(論文の内容の要旨)	<p>【研究の背景と目的】子宮頸部に多嚢胞性病変を呈する疾患にはナボット嚢胞、分葉状頸管線過形成 (LEGH)、悪性腺腫 (MDA)をはじめとする腺癌などがある。ナボット嚢胞は高頻度にみられる間質内に拡張した貯留嚢胞である。LEGHは、頸管内腔側に異型のない粘液産生細胞で構成された小腺腔が分葉状に分布し、その外側に嚢胞状に拡張した大型の貯留嚢胞が配列する良性腺増殖性疾患である。MDAは軽度の細胞異型を有する腺組織が浸潤性に増殖する高分化型腺癌で、化学療法に抵抗性で予後不良である。MDAとLEGHはともに胃型の粘液を産生し、さらにMDAはLEGHを高率に合併することからLEGHがMDAの前駆病変である可能性が指摘されている。日常診療において頸部に多発嚢胞が見られる際はこれらの病変を正確に診断し適切に対応する必要があるが、その方法は未だ確立されていない。</p> <p>我々はこれまでの多施設共同研究により、頸部多嚢胞性病変の臨床診断と対応のプロトコールを提唱した。このプロトコールでは、超音波検査などで子宮頸部に多発嚢胞を認めた場合、(1)MRI、(2)子宮頸管細胞診、(3)胃型粘液検出[HIK1083ラテックス凝集反応キット、または細胞診による黄色調粘液の検出(two color pattern, TCP)による]の3つの検査を行い、この結果によって臨床診断し対応する。具体的にはMRI上、辺縁明瞭で粗大な嚢胞がみられ、細胞診、胃型粘液ともに陰性の場合にはナボット嚢胞の可能性が高く経過観察とする。MRIで辺縁の不明瞭な充実部がみられる場合や細胞診で異型がみられる際にはMDAや腺癌などを疑い、積極的な組織診や円錐切除を施行し、根治術を考慮する。MRI上、粗大な嚢胞に囲まれた微小嚢胞(コスモパターンと仮称)を認め、細胞診は正常かAGC(軽度異常)、胃型粘液が陽性の際にはLEGH疑いと診断し、患者の希望によりフォローアップか子宮摘出を考慮する。今回はこのプロトコールの有効性を検討するために、このプロトコールで対応した多嚢胞性病変94例の経過を後方視的に検討した。</p> <p>一方GNAS蛋白はアデニル酸シクラーゼと協調して細胞内のcyclic AMPを調節するが、GNAS遺伝子に活性化変異がおきると細胞内のcyclic AMPの恒常的な増加からProtein kinase A-ERKシグナル伝達経路を介して増殖能が亢進する。近年膵臓や消化管の粘液産生性腫瘍やLEGHにおいてこの変異が報告されているが、LEGHにおけるこの変異の臨床病理学的な意義はまだ不明である。今回は臨床経過が明らかになっている症例においてGNAS遺伝子の活性化変異の有無とその意義についても検討した。</p> <p>【方法】1995年から2014年までの間に当科を受診した子宮頸部多嚢胞性病変94例の臨床経過を後方視的に検討した。またGNASの変異はLEGH 10例、LEGH with atypia 5例、MDA 2例で検討した。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋切片よりレーザーマイクロダイセクションを用いて標的組織を正確に採取し、抽出したゲノムDNAに対しGNAS遺伝子をPCRで増幅後にSanger法で配列決定した。</p> <p>【結果】子宮頸部多嚢胞性病変94症例のうち、MDAまたは腺癌、LEGH疑い、ナボット嚢胞と臨床診断されたのはそれぞれ10症例、59症例、25症例であった。MDAまたは腺癌、LEGHと臨床診断された症例のうちそれぞれ10症例が子宮摘出術を受け、正診率は95%(20症例中19例)であった。LEGH疑いとされた症例のうち12ヶ月以上フォローアップしたのは42例であったが、3症例で病変部の増大が見られたため単純子宮全摘を行ったところ、2例がLEGH with atypiaで1例はナボット嚢胞であった。GNAS遺伝子の活</p>

性化変異は2例のLEGH with atypiaで見られ、そのうち1例はフォローアップ中にサイズの増大が見られた症例であった。

**【結論】**我々が考案したプロトコールは子宮頸部多嚢胞性病変の診断と対応において有用と考えられた。特にLEGHのフォローアップに際しては病変の増大が悪性化の徴候として重要である可能性が示された。またGNAS遺伝子変異はLEGHの悪性化に関与している可能性がある。