

タイトル：RNF43 mutation analysis in serrated polyposis, sporadic serrated polyps and Lynch syndrome polyps

van Herwaarden YJ, Koggel LM, Simmer F, Vink-Börger EM, Dura P, Meijer GA, Nagengast FM, Hoogerbrugge N, Bisseling TM, Nagtegaal ID.

Histopathology. 2021 Apr;78(5):749-758. doi: 10.1111/his.14286.

抄読者：菅井 有

抄読会. 2022. 6. 6 Monday.

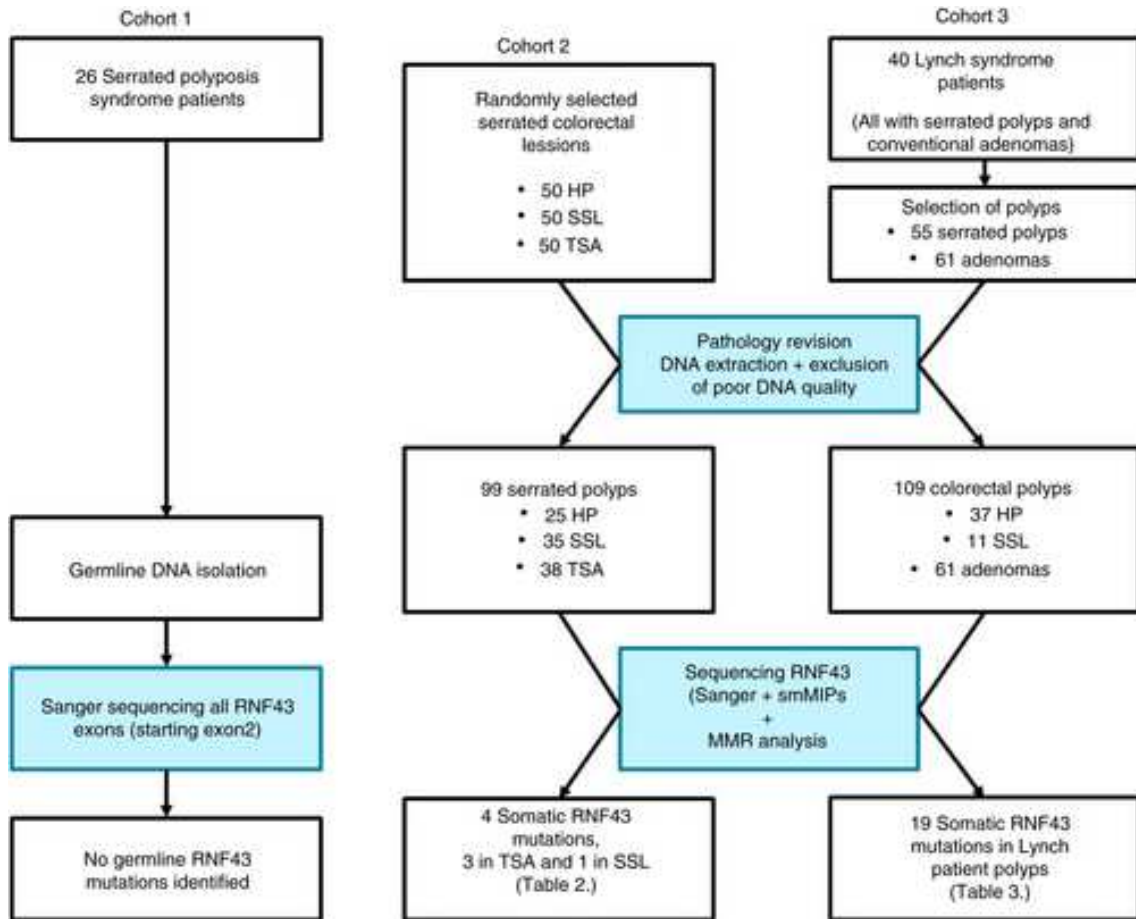
要旨；*RNF43* 遺伝子変異は鋸歯状経路にみられる異常であることが指摘されている。*RNF43* 遺伝子は transmembrane Ring-type E3 ubiquitin ligase 遺伝子をコードしており、Wnt 経路は負に制御していることが知られている。本検討では鋸歯状ポリポージスやその他の鋸歯状ポリープにおいて *RNF43* 遺伝子変異の役割を明らかにすることを目的とした。方法。3つのコホートに分類した。*RNF43* 変異はサンガー法 (codons 117 and 659; hot spot mutation) と smMIPs (single-molecule molecular inversion probes ; covering exons 2–10 of ENST00000407977 ; *RNF43* の遺伝子名)法で検索した。第一コホートは SPS で、また生殖細胞の変異も検索した (26例)。第二コホートは孤発性の鋸歯状ポリープを対象にして体細胞の変異解析を同様の方法で行なった (10.2%の症例が MSI; 25 HPs; 35 SSLs; 38 TSAs)。第三コホートはリンチ症候群を用いて

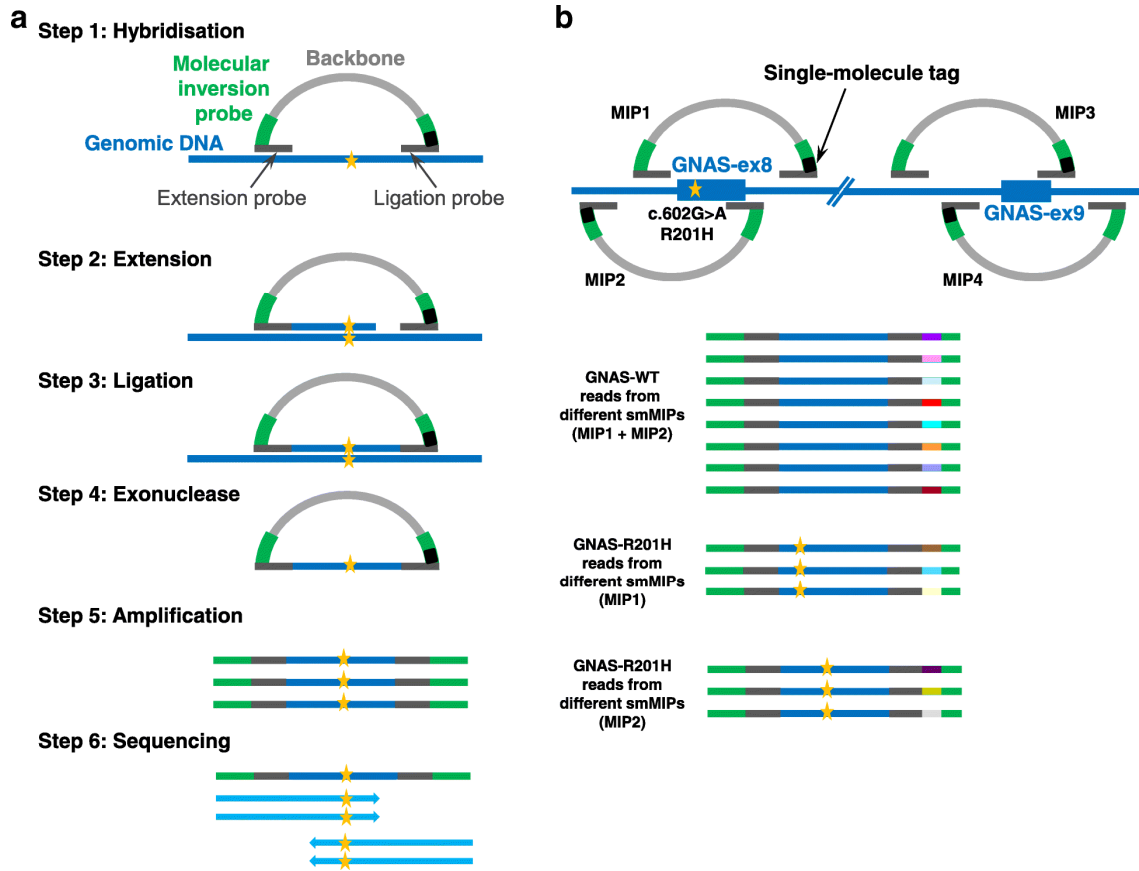
*RNF43*変異を検索した（48 鋸歯状ポリープ、61 通常型腺腫；MSI は鋸歯状ポリープに2例に、腺腫には18例にみられた）。SPSでは*RNF43*変異は一例も見られなかった。第二コホートでは homopolymeric（同一ヌクレオチドが連続している配列）hot-spots のフレームシフト変異と他の部位の変異が3例のTSAと1例のSSLに見られた（p.Arg117fs）。リンチ症候群ではホットスポット領域の変異が7例の鋸歯状ポリープと12例の腺腫に見られた（p.Gly659 and p.Arg117 frameshift）。SPSでは生殖細胞変異は極めて稀であると思われた。体細胞変異は孤発性の鋸歯状ポリープとリンチ症候群でみられた。

Take Home Message

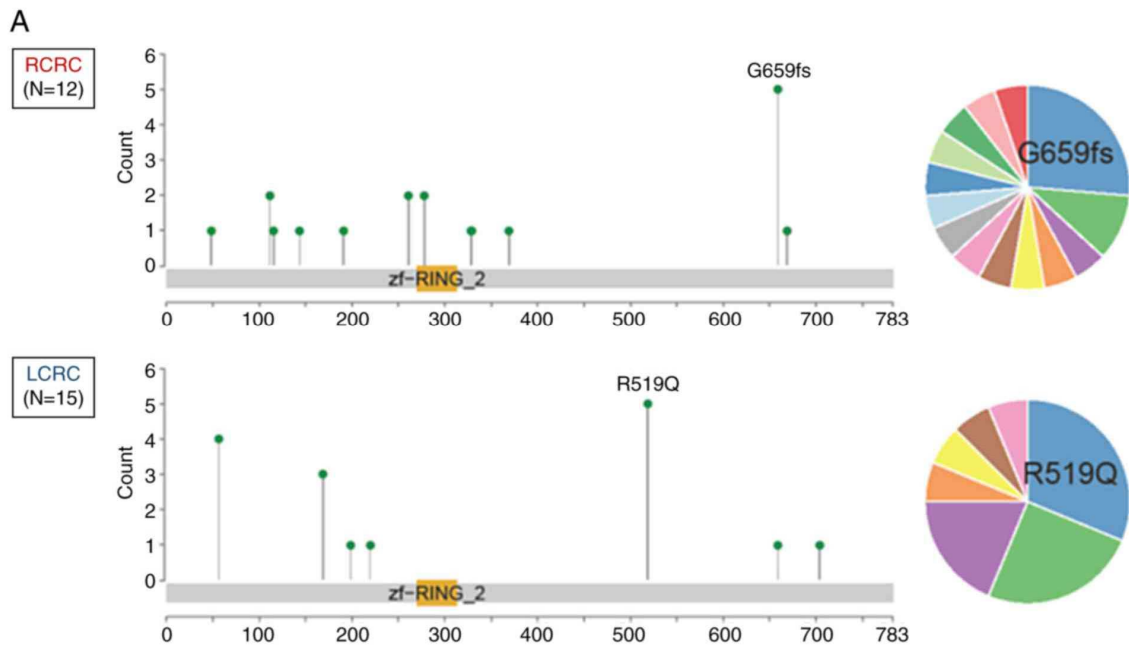
- SPSの*RNF43*変異を生殖細胞レベルで解析を行い、変異は確認できなかった。
- 孤発性の鋸歯状ポリープの*RNF43*変異解析を体細胞レベルで行なった。
3例のTSAと1例のSSLに変異が見られた。
- リンチ症候群ではホットスポット領域の変異が7例の鋸歯状ポリープと12例の腺腫に見られた。
- *RNF43*変異は18例のCRCにみられ、*APC*変異とは排他的であった。

- *RNF43* 変異を起こす大腸癌の前駆病変は不明とされるが、リンチ症候群の前駆病変はその候補の 1 つの可能性はある。





single-molecule molecular inversion probes (smMIPs)



The location and frequency of RNF43 mutations according to primary tumor sidedness. (A) Japanese samples; (B) TCGA samples. TCGA, The Cancer Genome Atlas.

Matsumoto A, Shimada Y, Nakano M, Oyanagi H, Tajima Y, Nakano M, Kameyama H, Hirose Y, Ichikawa H, Nagahashi M, Nogami H, Maruyama S, Takii Y, Ling Y, Okuda S, Wakai T. RNF43 mutation is associated with aggressive tumor biology along with BRAF V600E mutation in right-sided colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2020 Jun;43(6):1853-1862. doi: 10.3892/or.2020.7561.

アミノ酸の略称

③

アラニン	Ala	A	ロイシン	Leu	L
アルギニン	Arg	R	リジン	Lys	K
アスパラギン	Asn	N	メチオニン	Met	M
アスパラギン酸	Asp	D	フェニルアラニン	Phe	F
システイン	Cys	C	プロリン	Pro	P
グルタミン	Gln	Q	セリン	Ser	S
グルタミン酸	Glu	E	スレオニン	Thr	T
グリシン	Gly	G	トリプトファン	Trp	W
ヒスチジン	His	H	チロシン	Tyr	Y
イソロイシン	Ile	I	バリン	Val	V

アミノ酸略号表記

名 前	略 号		名 前	略 号	
	3文字	1文字		3文字	1文字
アスパラギン	Asp	N	スレオニン	Thr	T
アスパラギン酸	Asn	D	チロシン	Tyr	Y
アラニン	Ala	A	トリプトファン	Trp	W
アルギニン	Arg	R	バリン	Val	V
イソロイシン	Ile	I	ヒスチジン	His	H
グリシン	Gly	G	フェニルアラニン	Phe	F
グルタミン	Glu	Q	プロリン	Pro	P
グルタミン酸	Gln	E	メチオニン	Met	M
システイン	Cys	C	リジン	Lys	K
セリン	Ser	S	ロイシン	Leu	L