

氏 名	西村 理恵
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第709号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	Precursor-derived versus de novo carcinogenesis depends on lineage-specific mucin phenotypes of intramucosal gland-forming gastric neoplasms (胃粘膜内線管形成性腫瘍の発癌過程において前癌病変を経るか否かは粘液形質特異的である)
審査委員	主査 教授 寺田 智祐 副査 教授 村田 喜代史 副査 教授 谷 徹

論文内容要旨

*整理番号	715	(ふりがな) 氏名	にしむら りえ 西村 理恵
学位論文題目	Precursor-derived versus de novo carcinogenesis depends on lineage-specific mucin phenotypes of intramucosal gland-forming gastric neoplasms (胃粘膜内腺管形成性腫瘍の発癌過程において前癌病変を経るか否かは粘液形質特異的である)		
<p>【目的】胃癌は、Lauren 分類により intestinal-type と diffuse-type に分類される。分化型腺癌は intestinal-type に相当し、前癌病変である腺腫を経て多段階に発癌する (adenoma-carcinoma sequence) と信じられてきた。近年、MUC 遺伝子にコードされているコア蛋白が同定され、系譜解析にも用いられるようになり、これらを用いた粘液形質による胃癌の分類が広く受け入れられるようになった。塚下らは、MUC コア蛋白を用いた解析により、低異型度腺腫の多くは腸型形質を発現している一方で、高異型度腺腫の半数以上あるいは粘膜内分化型腺癌が胃型形質を発現しているという点から、胃の発癌過程では adenoma-carcinoma sequence は稀であり、胃分化型腺癌は前癌病変を経ずに胃固有粘膜より直接発癌する <i>de novo</i> 発癌が主であると報告している。胃癌の発生には長い自然史があるが、これまでの diffuse-type 胃癌を対象にした研究結果から、粘膜内病変の腫瘍の大きさは時間の経過を反映していると考えられる。また、胃癌の初期病変では、増殖帯と分化の極性が正常と同じように保たれていることが報告されている。本研究では、粘膜内分化型腫瘍の粘液形質と分化の極性及び増殖帯の有無を解析した結果、分化型腺癌の発生過程は、胃型の腫瘍と腸型の腫瘍とでは系譜が異なることが示唆されたので報告する。</p>			
<p>【方法】内視鏡的粘膜下層剥離術もしくは内視鏡的粘膜切除術により切除された径 2cm 以下の粘膜内腺管形成性の腫瘍 49 例 (group A: 低異軽度腫瘍 15 例、group B: 高異型度腫瘍 10 例 group C: 粘膜内分化型腺癌 24 例) の全割標本を研究に用いた。免疫組織染色に使用した抗体は MUC2 (腸胚細胞粘液)、MUC5AC (胃腺窩上皮粘液)、MUC6 (幽門腺粘液)、CD10 (小腸刷子縁) であり、これらの発現パターンにより、腫瘍を完全胃型、胃腸混合型、完全腸型、null 型に分類した。胃型形質をもつ腫瘍に関しては、MUC5AC と MUC6 の染色結果から、分化の極性 (Differentiation polarity: DP) について検討し、“正常胃粘膜と同様に腺管上部において MUC5AC 陽性細胞が局在している場合に分化の極性あり (DP+) ” とした。また、Ki67 (増殖細胞) の免疫染色も行い、“Ki67 陽性細胞により構成される増殖帯 (proliferation zone: PZ) の保持されているものを (PZ+) ” とした。分化の極性と増殖帯の有無による詳細な検討により、同一腫瘍内で DP+/PZ+、DP+/PZ-、DP-/PZ-、DP-/PZ+ の成分に分け、それぞれの成分の割合と Ki67 index を測定した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

【結果】粘液形質ごとの分類では group A には胃型形質を発現しているものはなく、14/15 例 (93.3%) が完全腸型であった。また group B の 3/10 例 (30%) は胃型形質を発現しており、5/10 例は完全腸型であった。group C の 21/24 例中 (87.5%) は胃型形質を発現しており、1/24 例のみが完全腸型であった。

分化の極性(DP)と増殖細胞帯(PZ)による分類では、group A の完全腸型 14 例はすべて増殖細胞帯を保持していた(DP-/PZ+)。Group B においては、胃型形質を有している 3 例すべて分化の極性と増殖細胞帯を保持しており(DP+/PZ+)、完全腸型の 5 例は増殖細胞帯を保持していた(DP-/PZ+)。Group C の胃型形質を有する 10/21 例は完全胃型、11/21 例は胃腸混合型であった。完全胃型の 4/10 例が DP+/PZ+、3/10 例が DP+/PZ-、3/10 例が DP-/PZ- であり、胃腸混合型の 3/11 例が DP+/PZ+、3/11 例が DP+/PZ-、5/11 例が DP-/PZ- であった。さらに group C における胃型形質を有する 13/21 例 (61.9%) が分化の極性を保持している(DP+) こととなる。

サイズによる分類では完全腸型の腫瘍においては group B の 5 例の平均最大径 (12.2 ± 2.4 mm) は group A の 14 例の平均最大径 (4.9 ± 0.8 mm) より有意に大きかった ($p=0.0018$)。胃型形質を有する腫瘍においては group B の DP+ 3 例の平均最大径は 4.3 ± 0.9 mm、group C の DP+ の 13 例の平均最大径は 8.1 ± 1.4 mm であり、group C のほうが大きい傾向にある ($P=0.22$)。また group C の DP+ の 6/13 例は 5mm 以下の極小の腫瘍であった。

【考察】胃型及び腸型腫瘍の両方において、それぞれ極小病変が存在し、それぞれの独立した系譜より発生していると考えられる。

胃型形質を有する group B の 3 例全と、group C の 5mm 以下の微小な胃型形質腫瘍の 8 例中 6 例には、胃固有粘膜と同様の分化の極性が保持されている成分を認めた。これらの胃型形質を有する腫瘍の大部分は *de novo* に発生すると考えられるが、胃腸混合型の腫瘍は胃型形質の上に長い自然史の間で腸型形質が蓄積したと考えられる。一方、group C の胃型形質を有する腫瘍においては、組織学的に group B と区別できない構造成分を認めるものも極少数存在した。今回は、胃型の低異軽度腺腫である幽門腺腺腫は含まれていなかったが、幽門腺腺腫は adenoma-carcinoma sequence で発癌することが報告されている。よって胃型形質を有する腫瘍は大部分が胃固有粘膜より *do novo* に発癌し、一部は腺種より派生するものもあると考えられた。

group A の完全腸型の腫瘍の全と group B の 50% に見られる完全腸型腫瘍は増殖帯が存在する成分 (PZ+) があり、group B の腫瘍の平均最大径は group A のそれより有意に大きかった。これらのことより group B の完全腸型の腫瘍は group A より派生したと考えられる。また group C の完全腸型は 1 例であった。よって group A からの派生としては稀であると考えられた。

【結論】経時変化の指標として腫瘍の大きさを計測することに加え、分化の極性と増殖帯の有無を調べることで、胃の発癌様式は、腸型系譜と胃型系譜により異なることが明らかになった。腸型系譜においては低異型度腫瘍から高異型度腫瘍へと移行すると考えられるが、さらなる粘膜内腺癌への移行は稀であると考えられる。一方、胃型系譜において、粘膜内腺癌はほとんどが *de novo* に発生するが、極一部は高異型度腫瘍から派生するものがあることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	715	氏名	西村 理恵
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>胃分化型腺癌の発生過程は、前癌病変を経て癌化するの否か、未だに不明の点が多く残されている。そこで、胃粘膜内腺管形成性腫瘍を胃型と腸型の系譜に分け、早期分化型胃癌の発生過程を明らかにすることを目的に研究を行った。すなわち、胃粘膜切除術(EMR)もしくは胃粘膜下層剥離術(ESD)にて採取された検体を、Group A(低異型度腺腫)、Group B(高異型度腺腫/超高分化型腺癌)、Group C(分化型腺癌)に分類し、腸及び胃のマーカートンパクの免疫染色を基に粘液形質の分類を行った。さらに、粘液形質の分類と分化の極性・腫瘍の増殖との関連性を精査し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Group A の大部分は完全腸型形質を有するが、Group B の一部と Group C の多くは胃型形質を有していた。 2) 胃型形質あるいは腸型形質を持つ腫瘍には、それぞれ独自の極小病変が存在していた。 3) 胃型形質を持つ腫瘍は胃腸混合型を含め、胃型の分化の極性を有していた。 4) 胃型系譜においては、粘膜内分化型腺癌はほとんどが <i>de novo</i> に発生した。 5) 腸型系譜においては、低異型度腺腫から高異型度腺腫へと進展した。 <p>本論文は、早期分化型胃癌の発生過程に新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 582 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 1 月 30 日)</p>			