

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 腫瘍病理学教育研究分野 氏名 羽賀 敏博
(論文題目) Phenotypic characterization of early biliary tract carcinomas proposes two carcinogenesis pathways. (早期胆道癌の組織学的形質に基づく発癌経路の提唱)	
(内容の要旨) 【背景・目的】 胆道癌は、肝外胆管癌 (extrahepatic bile duct carcinoma, EBC)、胆嚢癌 (gallbladder carcinoma, GBC)、乳頭部癌 (duodenal ampullary carcinoma, DAC) の総称であり、その予後は依然として不良である。胆道癌は、世界的にも増加傾向で、日本では毎年 1 万 8 千人以上の患者が亡くなっている。胆道癌の根治的治療は外科切除であるが、根治的切除は 40%に留まっており、予後改善には早期発見・早期治療の戦略が重要である。 胆道癌のリスクファクターとして膵胆管合流異常症や胆石症/肝内結石症などがあげられており、慢性炎症による持続的な刺激が発癌に関与している。さらに早期 GBC 周囲粘膜には化生性粘膜が観察されることがしばしばあり、分子生物学的解析でも metaplasia-dysplasia-carcinoma 経路の存在が示唆されている。 WHO 分類 (2010 年) では、胆道癌は、組織学的に 3 つの形質 (biliary type, gastric foveolar type, intestinal type) に分類されている。我々は、早期胆道癌の組織学的形質と周囲および腫瘍内の化生性変化に注目し、癌化経路を探る目的で、研究を行った。 【方法】 早期胆道癌を AJCC/UICC の TMN 分類に準拠し pTis/pT1 病変として定義した。 1996 年から 2014 年に弘前大学医学部附属病院で手術された早期胆道癌症例 76 例を対象とした。内訳は GBC 33 病変 32 症例 (男性 15 例、女性 17 例)、EBC 26 病変 25 症例 (男性 8 例、女性 17 例)、DAC 17 症例 (男性 11 例、女性 6 例)であった。対象症例は WHO 分類に順じ組織学的形質を決定した。加えて、免疫組織化学染色法を用い、MUC1 (biliary type), MUC2 (intestinal type), MUC5AC (gastric foveolar type), MUC6 (gastric pyloric type) 染色を施行し、腫瘍及び腫瘍周囲粘膜の粘液形質を検討した。胃型化生の指標として MUC5AC/MUC6, 腸型化生の指標として MUC6 を用いた。腫瘍及び周囲非腫瘍粘膜で MUC2, MUC5AC, MUC6 が陽性である場合に、化生性変化があると判断した。 【結果】 GBC 33 病変中、18 病変(54.5%) が biliary type で、15 病変(45.5%)が metaplastic type (gastric foveolar type and/or intestinal type) であった。EBC 26 病変中、18 病変 (69.2%) が biliary type で、8 病変が metaplastic type であった。DAC 17 病変中、8 病変 (47.1%) が biliary type で、9 病変(52.9%) は metaplastic type であった。 腫瘍組織において MUC2 は、biliary type と比較し intestinal type で有意に発現していた ($P < 0.01$)。MUC5AC/MUC6 は、biliary type と比較し gastric foveolar type で発現していた (MUC5AC: $P < 0.05$, MUC6: $P < 0.01$)。MUC6 は intestinal type と比較し gastric foveolar type で発現する傾向が強かった ($P = 0.053$)。CD10 の発現は形質間で差は認められなかった。周囲非腫瘍粘膜では、biliary type に比べ gastric foveolar	

type および intestinal type で MUC6 の発現する傾向が強く、metaplastic type で検討すると有意に MUC6 の発現が認められた ($P < 0.05$)。

腫瘍の組織学的形質と化生性変化の有無で検討を行った。Biliary type carcinoma で腫瘍に化生性変化を伴わない群は、GBC の 21.2% (7/33), EBC の 53.8% (14/26), DAC の 11.8% (2/17) に認められた。一方 metaplastic type carcinoma で腫瘍に化生性変化を伴う群は、GBC の 36.4% (12/33), EBC の 30.8% (8/26), DAC の 52.9% (9/17) で認められた。

【考察】

本研究により biliary type carcinoma は化生性変化を伴うことが相対的に少なく、metaplastic type carcinoma の周囲粘膜には化生性変化を伴うことが多いことが示された。DAC と GBC は、EBC に比べ化生性変化が高頻度に認められた。その理由として、胆嚢や十二指腸乳頭部はしばしば炎症や化生性変化が認められること、さらには metaplastic type の胆道癌は周囲の化生性粘膜と強い関係があることが挙げられた。

本研究結果に基づくと、biliary type carcinoma は化生性変化を伴わない固有粘膜上皮から発生し、GBC の 21.2%, EBC の 53.8%, DAC の 11.8% に相当すると推察される。一方、metaplastic type carcinoma は、化生性変化を伴う粘膜上皮から発生し、GBC の 36.4%, EBC の 30.8%, DAC の 52.9% に相当すると推察される。

【結語】

早期胆道癌には、(1)固有粘膜上皮から生じる発癌形式（主に EBC）と、(2) 化生性粘膜上皮から生じる発癌形式（主に DAC）があり、GBC は両者から生じると推察される。