

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域消化器外科学教育研究分野 氏名 岡野健介
<p><b>Impact of the histological phenotype of extrahepatic bile duct carcinoma.</b> ( 肝外胆管癌における組織学的表現型の影響 )</p>	
<p><b>【緒言】</b> 組織学的表現型 (Histological phenotype) による分類はもともと膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) の疾患概念から整理され, 組織学的な腫瘍細胞の形態から pancreatobiliary type, intestinal type, gastric type, oncocytic type の 4 つに分類され, それぞれのタイプは産生される粘液蛋白の種類と相関があり, また, 分子病理学的特徴および臨床像, 予後など臨床病理学的特徴とよく関連することが分かっている. 胆管では胆管 IPNB が膵 IPMN の胆管カウンターパートとして提唱され組織学的表現型の概念が導入されてきた. また, WHO 分類でも肝外胆管癌に対して組織学的表現型による分類が導入されている. しかし, 肝外胆管癌において粘液形質 (MUC 染色) を含めた組織学的表現型と臨床病理学的特徴について検討した報告はこれまで無い.</p> <p><b>【目的】</b> 肝外胆管癌の組織学的表現型と粘液形質を含めた臨床病理学的特徴の関係を明らかにする.</p> <p><b>【方法】</b> 症例は 2005 年 1 月から 2011 年 12 月に肉眼的根治切除が行われた肝外胆管癌 99 例で, Hematoxylin-Eosin (HE) 染色の組織像に基づいて組織学的表現型を分類した. 組織学的表現型は, Biliary type (BT) と Metaplastic type (MT) の 2 群に分類した. MT とは Gastric type と Intestinal type と定義した. また, MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 の免疫染色を行い組織学的表現型分類の一助とした. 統計解析は SPSS を使用し 2 群間の各因子に対して Pearson's <math>\chi^2</math> test や Kaplan-Meier method などを行い <math>p &lt; 0.05</math> を有意差ありとした.</p> <p><b>【結果】</b> 男性 72 例, 女性 27 例で平均年齢は 68 歳であった. 腫瘍の局在は肝門部胆管癌が 32 例, 肝外胆管癌が 67 例で, 術式は膵頭十二指腸切除術・幽門温存膵頭十二指腸切除術が 61 例, 肝外胆管切除術が 1 例, 肝合併肝外胆管切除術が 30 例, 肝合併膵頭十二指腸切除術が 7 例であった. BT 群は 56 例, MT 群は 43 例に分類され, 性別・年齢・腫瘍局在・腫瘍径・T 分類などは両群間に有意差を認めなかった. 2 群間で有意差を認めたのは, 組織型・N 分類・静脈侵襲・神経周囲浸潤の 4 項目であった. 組織型は乳頭腺管癌・高中分化腺癌の症例が BT 群 45 例 (80.4%), MT 群 38 例 (88.4%) と MT 群で分化型が有意に多かった (<math>p=0.018</math>). N 分類では pN1 が BT 群で 24 例 (42.9%), MT 群で 13 例 (30.2%), 静脈侵襲では中等度から高度がそれぞれ 36 例 (64.3%), 10 例 (23.3%), 神経周囲浸潤では中等度から高度がそれぞれ 44 例 (78.6%), 21 例 (48.6%) で, BT 群で有意にリンパ節転移が多く、静脈侵襲・神経浸潤も有意に高度であった (N 分類; <math>p=0.042</math>, 静脈侵襲; <math>p &lt; 0.001</math>, 神経周囲浸潤; <math>p=0.002</math>).</p> <p>免疫染色では MUC1 が BT 群で 45 例 (80.4%), MT 群で 23 例 (53.5%) と有意差を認め, MUC5AC がそれぞれ 18 例 (32.1%), 34 例 (79.1%), MUC6 がそれぞれ 20 例 (35.7%), 27 例 (62.8%) と有意差を認めた (MUC1; <math>p=0.004</math>, MUC5AC; <math>p &lt; 0.001</math>, MUC6; <math>p=0.008</math>). 3 年全生存期間および 5 年無再発生存期間は BT がそれぞれ 46.1, 22.8% で, MT がそれぞれ</p>	

66.3%, 54.3%で, MTにおいてOSとDFSの有意な延長を認めた(3年OS;  $p=0.015$ , 5年DFS;  $p=0.003$ ). 単変量解析で組織学的表現型, N分類, 静脈侵襲, 神経周囲浸潤が有意差を認めたが, 多変量解析で組織学的表現型は独立した予後規定因子では無かった.

**【考察】**本研究では肝外胆管癌症例を組織学的表現型によりBTとMTの2群に分類し臨床病理学的に検討した. BT群は有意に組織型が低分化傾向にあり, リンパ節転移が多く, 静脈侵襲・神経周囲浸潤が高度であった. また, DFS・OSにおいてもBT群は有意に短縮していた. 肝外胆管癌の組織学的表現型分類による臨床病理学的検討はこれまで報告が無く, 我々の報告が初めてである.

近年の報告では他疾患でBT群は予後不良因子とされ, 古川らはIPMNのBT群を, 山本らは胆嚢癌のBT群を予後不良因子と報告している. 今回の研究で肝外胆管癌のBTとMTの組織学的差異を検討するためにMUC蛋白の発現を調べた. MUC蛋白は消化管や気道などの内腔を覆い粘液の役割を担うムチンのコア蛋白である. コア蛋白の種類により分泌型ムチンと膜結合型ムチンに分類され, 前者は上皮細胞から分泌される粘液の主成分として存在し, 主なコア蛋白はMUC2, MUC5AC, MUC6などである. 一方, 後者のムチン分子は細胞外ドメイン・膜貫通ドメイン・細胞内ドメインを有し, 細胞膜を貫通する形で存在し, 主なコア蛋白はMUC1, MUC3, MUC4が挙げられる. 特に膜結合型ムチンのMUC1は癌細胞の接着分子として役割を有し, 肺癌や乳癌, 胃癌, 膵癌, 大腸癌などで癌細胞の血管外脱出・転移に寄与すると考えられている. Parkらは胆嚢癌においてMUC1陽性の場合, T分類や脈管侵襲などが高度で予後不良因子と報告している. 本研究でBTはMUC1陽性率が82.0%とMTより有意に高く( $p=0.0043$ ), BTとMUC1発現の高い相関があることが明らかになった. MUC1タンパクの癌細胞接着分子としての機能, および転移誘導因子としての性質がBTを呈する肝外胆管癌の悪性度の高さの原因と考えられた. ただし, 本研究は後ろ向き研究で症例に限りがあり, また, 多変量解析においてリンパ節転移は独立した予後規定因子であったが, BTは独立した予後規定因子ではなかった. 従って将来, さらに症例を蓄積しこれらの予後因子とBTとの関連性を明らかにする必要がある.