

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 赤石隆信
<p>(論文題目)</p> <p>Clinicopathological characteristics of mucin phenotype and its relation to the malignant potential in early differentiated gastric adenocarcinoma</p> <p>(早期分化型胃癌における粘液形質タイプ別の臨床病理学的特徴と悪性度との関連性)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>目的：</p> <p>胃癌は組織学的に大きく分化型と未分化型に分類され、多くは分化型腺癌である。しかし、分化型の胃癌の中でも、多様な臨床病理学的特徴を有することが知られており、その代表に粘液形質が挙げられる。粘液形質は、腸型・胃型・混合型・その他 null 型に分類され、それぞれ異なる特徴を有することが分かっている。また、早期分化型胃癌のなかには癌の発育進展に従ってより未分化な組織型へ変化するなど悪性度の高い症例も含まれており、胃癌の病態の多様性が注目されている。</p> <p>粘液形質と悪性度については、多数の研究が行われているが、これまでの報告をみると相反する結果が散見される。例えば、胃型ないしは Null 型の胃癌において高頻度の脈管侵襲およびリンパ節転移を示す報告がある一方で、Muc5AC 陽性胃型早期胃癌の予後良好を示す報告や腸型胃癌が予後不良を示し、術後肝転移の割合が高いことを示す報告があるなど、一定の見解が得られていない。これらの見解の相違に関しては、解析方法の違いや解析症例の多様化（深達度の異なる症例を同時に解析している等）が認められるなど、一定の条件下での評価がなされていないことが影響しているものと考えられる。そのため、粘液形質とその悪性度との関連性についてはいまだ議論の余地がある。</p> <p>そこで、我々は低分化型腺癌を含まない分化型早期胃癌のなかでもさらに粘膜下層浸潤胃癌（pT1b 症例）症例を対象とし、粘膜層と粘膜下層の粘液形質を評価した。そして、粘膜層から粘膜下層へ浸潤する過程でおこる粘液形質の形質転換について着目し、腫瘍浸潤の主軸となる細胞接着因子である E-cadherin の発現率との関係性についても比較検討を行い、胃癌の悪性度に与える影響を明らかにすることを目的とした。</p> <p>方法：</p> <p>2010 年 4 月から 2019 年 12 月までの期間に胃切除術を施行した早期胃癌（pT1b）のうち分化型腺癌（tub1, tub2）の 82 例に対して CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6 の粘液染色および E-cadherin の免疫染色を行った。</p> <p>症例は粘膜下層最深部への浸潤を示す代表切片を選択し、粘膜浅層（M1）、粘膜深層（M2）、粘膜下層（SM）の 3 層に分類し、粘液形質のサブタイプ分類に関しては、粘膜層と粘膜下層を、そして E-cadherin の発現率については、各層（M1, M2, SM 層）ごとに分析した。粘液染色の発現の有無は、腫瘍病変において 5% 以上の腫瘍細胞に染色を示す場合を陽性、5% 未満の染色を示す場合を陰性と定義した。MUC5AC と MUC6 のいずれかもしくは両方が陽性で MUC2 と CD10 が陰性の症例を胃型、MUC2 と CD10 のいずれかもしくは両方が陽性で MUC5AC と MUC6 が陰性の症例を腸型、MUC5AC と MUC6 のいずれかもしくは両方が陽性かつ MUC2 と CD10 のいずれかもしくは両方が陽性の症例を混合型、いずれの粘液染色も陰性のものを Null 型と判定した。</p>	

E-cadherin の発現率に関しては、客観的評価を行うためにイメージングソフトウェア (ImageJ) を用いて解析した。粘膜浅層 (M1) から 5 腺管、粘膜深層 (M2) から 5 腺管、粘膜下層 (SM) から 3 腺管の代表腺管を抽出し、2 値化イメージを作成することで 1 腺管当たりの E-cadherin 発現率を解析した。さらに、粘膜から粘膜下組織へ浸潤する過程での粘液形質の変化について分析を行った。

結果：

粘液形質の頻度は、粘膜内において腸型が 33 例 (40%)、胃型が 12 例 (15%)、混合型が 24 例 (29%)、null 型が 13 例 (16%) であった。一方、SM 層の粘液形質頻度は、null 型が 41 例 (50%) に増加しており、浸潤に伴い粘液形質が消失する症例が多数認められた。形質転換の内訳を各粘液形質タイプ別にみると、粘液形質の消失により混合型から腸型ないしは胃型へ形質転換するパターンと、粘液形質の消失により Null 型以外から Null 型に形質転換するパターンのみであり、粘膜層から粘膜下層に浸潤する過程で新たな別の形質を獲得するパターンは認められなかった。

粘液形質タイプ別に脈管侵襲 (リンパ管・静脈) およびリンパ節転移との関連性、さらに E-cadherin の発現率を腫瘍内の各層において分析した結果から以下の特徴が認められた。

粘膜下層の粘液形質タイプ別にみると、腸型は Null 型に比較して有意に高い静脈侵襲の割合を示した ($p = 0.001$)。混合型は、Null 型に比較して有意に高い割合のリンパ管侵襲 ($p = 0.05$) および静脈侵襲 ($p = 0.03$) を示した。胃型と Null 型、腸型と胃型の比較では脈管侵襲とリンパ節転移に有意差は認められなかった。

粘膜下層の粘液形質タイプ別に、粘液形質が消失した群 (Loss group) と消失しなかった群 (Preserved group) に分けて静脈侵襲の割合を比較したところ、腸型では、Preserved group は 18 例中 8 例 (44%)、Loss group は 4 例中 3 例 (75%) で静脈侵襲が認められ、Loss group でより多くの静脈浸潤が認められた。胃型では、Preserved group は 7 例中 1 例 (14%)、Loss group は 9 例中 2 例 (22%) に静脈浸潤が認められた。Null 型では、両群において静脈侵襲率に差は認められなかった。

各層における E-cadherin の発現率は、粘膜浅層 (M1) が 57.93%、粘膜深層 (M2) が 55.61%、粘膜下層 (SM) が 56.76% であった。粘液形質タイプ別に各層の E-cadherin の発現率を比較した結果、有意差は認められなかった。

以上より、(1) 粘膜下層において腸型の表現型を有する腫瘍は、統計学的に有意差をもって静脈浸潤を多く示すことがわかった。(2) 粘膜下層において静脈浸潤を示した腸型腫瘍では、粘液形質の消失を示した腫瘍の割合が高かった。(3) 粘膜層および粘膜下層の E-カドヘリンの発現率を解析したが、分化型胃癌においては浸潤に伴う E-カドヘリンの有意な変化は認められなかった。

結論：

粘膜下層において腸型の表現型を示す早期分化型胃癌において、粘膜層からの形質の消失を伴う腫瘍は、他の粘液形質の腫瘍に比べ静脈浸潤の優位な増加が認められた。粘膜下層での粘液形質とともに、粘膜層から粘膜下層へ浸潤する過程での粘液形質の変化を調べることは、内視鏡治療後または外科的切除後の治療戦略に影響を与える要因であると考えられた。