

氏名(本籍) 塚下 しづき (京都府)
学位の種類 博士(医学)
学位記番号 博士第444号
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日 平成15年3月27日
学位論文題目 **胃早期癌と腺腫／異形成のMUC遺伝子およびβ-カテニンの発現**
1. MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach (胃分化型腺癌の組織発生とMUC遺伝子発現), International Journal of Cancer, Vol. 94(2), 166-170, 2001

審査委員 主査 教授 藤山 佳秀
副査 教授 上原 正巳
副査 教授 小笠原 一誠

論文内容要旨

【目的】

大腸癌発生におけるadenoma-carcinoma sequenceの概念は確立しているが、胃癌発生においては意見が分かれている。また、大腸癌や胃癌ではβ-カテニン発現とその浸潤の程度、悪性度との間に相関があると言われている。境界悪性病変を含む胃腺腫と胃粘膜内分化型腺癌を対象に、形質発現と増殖細胞分布の観点からの胃分化型腺癌の組織発生を検討し、さらに対象に粘膜内印環細胞癌を加えβ-カテニンと胃癌の初期発生との関連を調べた。

【方法】

滋賀医科大学および関連施設で内視鏡的あるいは外科的に切除された胃病変を対象とした。粘膜内腺管形成病変80例を対象に形質発現と増殖細胞の分布を解析し、さらに対象に4例の粘膜内腺管形成病変と17例の印環細胞癌を加え、粘膜内腫瘍101例を対象にβ-カテニン発現を調べた。粘膜内腺管形成病変については、Hematoxylin-Eosin染色標本でVienna classification systemに基づき、A群(低異型度腺腫／異形成)、B群(高異型度腺腫／異形成)、C群(粘膜内分化型腺癌)の3群に分類した。モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を行い以下のように検討した。

形質発現解析：胃型マーカーであるMUC5AC, MUC6と腸型マーカーであるMUC2, CD10の4抗体を用い、その陽性率を(-)から(3+)までの4段階に判定し、その結果から完全胃型、完全腸型、胃型優位の胃腸混合型、腸型優位の胃腸混合型、真の胃腸混合型の5形質に分類した。

増殖細胞分布解析：Ki67抗体を用い、陽性細胞の分布を判定した。

β-カテニン発現解析：beta-catenin抗体を用い、核と細胞質への発現および細胞膜発現の3点に着目した。核発現についてはGrade 0からGrade 4の5段階判定を、細胞質発現についてはScore 0からScore 2の3段階判定を、細胞膜発現についてはその発現消失の有無の判定を行った。

【結果】

形質発現解析：A群の81.8%が完全腸型形質を示した。B群では72.2%が胃型マーカー陽性となり、完全腸型を示したものは27.8%であった。C群では82.5%で胃型マーカー陽性となり、完全腸型を示したものは17.5%であった。C群でのみ完全胃型を示す例がみられ、全体の12.5%であった。

増殖細胞分布解析：A群では90.9%でKi67陽性細胞が腫瘍の中上部に局限したのに対し、B群では72.2%で、C群では27.5%で陽性細胞が局限した。

β-カテニン発現解析：核発現については、強発現例(Grade 3,4)は、A群で20.8%、B群で5.6

％、C群で21.4％であった。陰性例（Grade 0）は、A群で66.7％、B群で88.8％、C群で73.8％であった。印環細胞癌の群ではいずれも陰性であった。細胞質発現については、陽性例（Score 1, 2）は、A群で16.7％、B群で11.2％、C群で16.7％であった。陰性例（Score 0）は、A群で83.3％、B群で88.8％、C群で83.3％であった。印環細胞癌の群ではいずれも陰性であった。細胞膜発現については、A群の20.8％、B群の22.2％、C群の31.0％、印環細胞癌の群の11.8％で、細胞膜発現の消失がみられた。C群について、発現形質と β -カテニン発現を比較すると以下のような結果となった。核強発現例（Grade 3, 4）は、胃型形質例の8.3％で、腸型形質例の23.1％でみられた。細胞質広範囲発現例（Score 2）は、胃型形質例の12.5％でみられたが、腸型形質例ではみられなかった。細胞膜発現については、胃型形質例の20.8％で、腸型形質例の53.8％で発現消失がみられた。

【考 察】

形質発現では、A群とB、C群の間に有意差がみられた。A群ではその多くが完全腸型形質を示し、増殖細胞は腫瘍の中上部に局限しており、安定した腸型形質を示していることが示唆される。一方、B、C群では種々の程度に胃型マーカーが陽性となり、多くで増殖細胞は腫瘍全体にびまん性に分布し、C群では完全胃型形質を示すものもみられた。安定した腸型形質を発現する腺腫が、再び胃型形質を発現し不安定となり分化型腺癌となるとは考え難く、A群からC群へ移行する例は稀であると考えられる。

大腸癌や胃癌では β -カテニンの発現と浸潤の程度に相関があると言われていたが、今回の検討では、浸潤性増生のないA群、B群でも β -カテニンの核や細胞質への発現、細胞膜発現消失がみられ、C群との間に有意差はみられなかった。 β -カテニン発現が必ずしも胃癌の初期発生の悪性度を反映するとは限らないことが示唆される。分化型腺癌と印環細胞癌との間、あるいは分化型腺癌の中でも胃型と腸型の間に β -カテニンの発現パターンと頻度に差がみられた。

【結 論】

- (1) 胃癌の多くはadenoma-carcinoma sequenceに従わず*de novo*に発生する。
- (2) 胃癌の初期発生に際して β -カテニン発現は悪性度を反映しない。
- (3) β -カテニン発現の観点から、胃分化型腺癌と印環細胞癌、分化型腺癌の中でも胃型と腸型ではhistogenetic pathwayが異なる。

学位論文審査の結果の要旨

大腸癌発生ではadenoma-carcinoma sequenceの観念が確立しているが、胃癌発生では未だ確立していない。本研究では、低異型度胃腺腫と粘膜内胃分化型腺癌について免疫組織学的にMUC遺伝子発現を検討し、低異型度胃腺腫が腸型形質を発現し、81.8％が完全腸型形質を発現するのに対し、分化型腺癌では82.5％が胃型形質を保持し、うち12.5％は完全胃型形質を発現することを示した。また、Ki67抗体を用いた増殖細胞解析から、増殖細胞は低異型度腺腫では腫瘍中上部に局限するのに対し、分化型腺癌では腫瘍全体にびまん性に分布することを示した。すなわち、胃では低異型度腺腫と分化型腺癌は異なる特性を有し、胃癌の多くはadenoma-carcinoma sequenceに従わず*de novo*に発生することを明らかにした。

一方、 β カテニンの細胞内局在を検討し、従来の大腸癌・胃癌で β カテニンの発現様式が浸潤の程度と悪性度に相関するとの見解に対して、胃癌の初期発生においては β カテニン発現様式が必ずしも悪性度を反映しないという新たな知見を示した。

このように、本研究は胃癌発生に重要な知見を与えたものであり、博士（医学）の学位に値する。