

| | |
|---------|--|
| | ば ば よういちろう |
| 氏 名 | 馬 場 洋一郎 |
| 学 位 | 博 士 (医学) |
| 学位記番号 | 新大院博(医)第9号 |
| 学位授与の日付 | 平成17年 3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 博士論文名 | The Absence of a Significant Role for β -Catenin in the Tumorigenesis of the Serrated Adenoma of the Colorectum : A Comparative Study with the Traditional Tubular Colorectal Adenoma (大腸鋸歯状腺腫の腫瘍発生に β カテニンの関与は認められない:大腸管状腺腫との比較検討において) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 内 藤 眞 副査 教授 青 柳 豊 副査 教授 畠 山 勝 義 |

博士論文の要旨

従来の大腸腺腫の 80%は adenoma - carcinoma sequence として知られている腫瘍発生経路により発生する。この経路は癌抑制遺伝子である APC 遺伝子の賦活化により引き起こされる。APC 遺伝子の賦活化により、細胞内 β カテニンが上昇し、Wingless/Wnt 経路を通して異常蓄積した β カテニンは T cell factor family と複合体を形成する。この複合体の核内異常蓄積は c-myc、cyclinD1、MMP などを活性化させ、その結果腫瘍化が引き起こされると考えられている。 β カテニンの核内蓄積は家族性大腸ポリポーシス患者における腺腫や通常大腸腺腫に認められると報告されている。大腸鋸歯状腺腫は 1990 年に報告された大腸腺腫の一亜型である。鋸歯状腺腫の構造は過形成性ポリープの特徴を持ち、細胞学的には従来知られている腺腫の特徴を持つと報告されている。そして鋸歯状腺腫は従来同様に癌化することが明らかにされたが、その腫瘍発生経路については明らかにされていない。

現在、分子学的検討において鋸歯状腺腫と通常大腸腺腫は APC、k-ras 遺伝子異常の頻度や microsatellite instability などの遺伝子学的背景が異なることが明らかにされている。しかし、 β カテニン核内蓄積を明らかにした報告はほとんど認められない。そのため、今回鋸歯状腺腫の β カテニンの核内発現を明らかにし、腫瘍発生との関係を確認した。

ホルマリン固定・パラフィン包埋された 23 例の鋸歯状腺腫組織を用いて免疫染色を行った。対照に管状腺腫 24 例と家族性大腸ポリポーシス患者から得られた管状腺腫 24 例を用いた。核内 β カテニン発現は 1)発現なし、2)陽性細胞が単個で散在している、3)陽性細胞が集合体を形成している、4)瀰漫性に陽性細胞を認める、の 4 つに分類し、1)、2)を陰性、3)、4)を陽性とした。

正常粘膜における β カテニン発現は細胞膜に認められたが核内に発現は認められなかった。核内 β カテニン発現結果は鋸歯状腺腫では 0%(0/23)、管状腺腫では 79%(19/24)、家族性大腸ポリポーシス患者から得られた管状腺腫では 91%(22/24)であった。鋸歯状腺腫における核内 β カテニン

発現は対照に比較して優位差を持って低値を示した。

今回、管状腺腫における β カテニン核内発現は過去報告例と同様に高値を示した。大きさによって β カテニン核内発現に違いがないことより、管状腺腫はWingless/Wnt経路を通した β カテニンの異常蓄積に基づく腫瘍発生経路により発生するとの考えに一致する結果を示した。鋸歯状腺腫では β カテニンの核内発現が認められなかった。このことはAPC遺伝子変異の頻度を検討した過去の報告を肯定する結果であった。以上のことは鋸歯状腺腫の腫瘍発生にWingless/Wnt経路は関与していないことを示したと考えられた。

過去に鋸歯状腺腫の β カテニン核内発現を示した報告がある。しかし、これらの報告は管状腺腫成分と鋸歯状腺腫成分が混在したMixedポリープや癌合併例を混同して検討していたり、Mixedポリープや癌合併例を区別せずに検討を行っていた。そのため、鋸歯状腺腫成分のみを持つ鋸歯状腺腫のみを用いた本検討と結果が異なると考えられる。

従来の管状腺腫と鋸歯状腺腫は増殖帯の位置が異なる。管状腺腫は陰窩表層に増殖帯があり腫瘍細胞が陰窩底部に向かって移動する(top-down morphogenesis)。鋸歯状腺腫では逆に陰窩底部に増殖帯があり陰窩表層に腫瘍細胞が移動する(bottom-up morphogenesis)。この違いは腫瘍発生経路の違いに関連していることが考えられるが、このことを明らかにするためには、さらに詳細な検討が必要と考えられる。

審査結果の要旨

大腸腺腫は adenoma-carcinoma と呼ばれる経路によって発生し、これは癌抑制遺伝子である APC 遺伝子の賦活化による β -catenin の過剰が深く関与すると考えられている。正常細胞では β -catenin は actin と結合して細胞質に局在して細胞間接着に関与するが、腫瘍細胞では核内に過剰蓄積することが多い。

申請者は通常の管状腺腫と鋸歯状腺腫における β -catenin の発現を免疫組織学的に検討した。その結果、管状腺腫は家族性腺腫性ポリポーシスの有無にかかわらず、高率に β -catenin の核内集積がおきるのに対し、鋸歯状腺腫では β -catenin の核内集積がまったく見られなかった。

本研究は管状腺腫と鋸歯状腺腫が異なった分子機構によって発生することを示唆するとともに、 β -catenin の発現の有無が管状腺腫と鋸歯状腺腫の鑑別の指標となることを明らかにした。この点に学位論文としての価値を認める。