

氏 名	とざわ えりか
学 位	TOZAWA ERIKA
学 位 記 番 号	博 士 (医学)
学位授与の日付	新大院博(医)第135号
学位授与の要件	平成18年 9月21日
博 士 論 文 名	学位規則第4条第1項該当
	Mucin expression, p53 over expression and peritumoral lymphocytic infiltration of advanced colorectal carcinoma with mucus component: Is mucinous carcinoma a distinct histological entity?
	(粘液結節を伴う大腸癌の粘液発現、p53 蛋白過剰発現、腫瘍周囲リンパ球浸潤の検討)
論文審査委員	主査 教授 内 藤 眞
	副査 教授 畠 山 勝 義
	副査 教授 味 岡 洋 一

#### 博士論文の要旨

【背景・目的】大腸粘液癌は細胞外粘液貯留(粘液結節:以下MC)が腫瘍全体の50%以上を占めるものと定義されるが、癌の組織分類は産生された粘液量ではなく、その構造および細胞像の特徴、または細胞分化により行われるべきである。大腸粘液癌の臨床病理学的特徴や予後については統一の見解が得られていないが、そのことは粘液癌の定義自体に問題があるためと考えられる。本研究は、粘液産生能を有する大腸癌とそうでないものの、①細胞分化(細胞粘液形質)、②遺伝子異常(p53 蛋白過剰発現)および③宿主の免疫反応(腫瘍周囲リンパ球浸潤)を比較し、従来の粘液癌の定義の妥当性を検討した。

【材料と方法】外科切除大腸進行癌 152 例(MC 随伴大腸癌 76 例、同 MC 非随伴大腸癌 76 例)を対象とした。画像解析装置により、腫瘍最大断面で MC が腫瘍全体に占める割合を計測し、対象を[MC 比>50%]、[10≤MC 比<50%]、[0<MC 比<10%]、[MC 比=0%]の4群に分け、4群間でムチンコア蛋白 MUC1、MUC2、MUC5AC の発現頻度、p53 蛋白過剰発現頻度、腫瘍周囲リンパ球浸潤(PLI: peritumoral lymphocytic infiltration)の有無、を比較した。MUC1 は円柱上皮細胞、MUC2 は杯細胞、MUC5AC は胃腺窩上皮細胞がそれぞれ産生する粘液のコア蛋白である。ムチンコア蛋白とp53 蛋白過剰発現の検索は、それぞれに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色で行い、ムチンコア蛋白発現は、染色陽性細胞が腫瘍細胞全体の30%以上のものとし、p53 蛋白過剰発現は、染色陽性細胞が腫瘍全体にびまん性または限局集簇性にみられるものとした。PLI は従来の定義に従い、腫瘍発育先進部周囲がリンパ球浸潤で囲まれるものを PLI 陽性とした。

【結果】①MC 随伴大腸癌と非随伴大腸癌 ([MC 比=0%]群)では、その細胞粘液形質が異なっていた。MC 随伴癌では MUC2 発現が 90%以上で、MUC5AC 発現が 45.5-70%にみられたのに対し、MC 非随伴大腸癌の発現率はそれぞれ 10.5%と 3.9%のみであった。MUC2、MUC1、MUC5AC 発現の有無の組み合わせを MUC phenotype とすると、[MC 比>50%]群と[10≤MC 比<50%]群の最頻 phenotype は、MUC2+/MUC5AC+/MUC1+ (それぞれ 56.7%と 45.8%)、[0<MC 比<10%]群の最頻は MUC2+/MUC5AC-/MUC1+ (54.5%)であったが、MC 非随伴群の最頻は MUC2-/MUC5AC-/MUC1+ (60.5%)であった。②MC 随伴癌の p53 蛋白過剰発現は、MC の多寡に関わらず、非随伴癌に比べ有意に低かった(21-27% vs 55%)。MC 随伴癌3群間では p53 蛋白過剰発現頻度に有意差はなかった。③PLI の頻度は MC 随伴癌が MC 非随伴癌に比べ有意に低かった(0~4% と 17%)。

【結論と考察】MC 随伴大腸癌は MC 量の多寡によらず、①杯細胞系列(MUC2 発現)の癌、②p53 蛋白過剰発現頻度が低い、③PLI の頻度が低い、という共通した特徴を有する。以上のことから、MC 比が 50%を越えるもののみを“粘液癌”とする従来の定義より、病理組織学的に MC (粘液結節)を有する大腸癌全てを一括することが、組織分類としては妥当と考えられた。今後はそれら MC を有する大腸癌の臨床病理学的特徴や生物学的悪性度の検討を行う必要がある。

#### (論文審査の要旨)

大腸粘液癌は、細胞外粘液貯留(粘液結節:MC)が腫瘍全体の 50%以上を占めるものと定義される。本研究はその妥当性を、癌の細胞分化(細胞粘液形質)、遺伝子変異(p53 蛋白過剰発現)および宿主の免疫反応(PLI: peritumoral lymphocytic infiltration)の面から検討した。大腸進行癌 152 例を、腫瘍最大断面で MC が腫瘍全体に占める割合から、[MC 比>50%]、[10≤MC 比<50%]、[0<MC 比<10%]、[MC 比=0%]の 4 群に分け、4 群間でムチンコア蛋白 MUC1、MUC2、MUC5AC の発現頻度、p53 蛋白過剰発現頻度、腫瘍周囲リンパ球浸潤(PLI)とを比較した。MC を随伴する大腸癌では MUC2 発現が 90%以上に、MUC5AC 発現が 45.5%以上にみられ、MUC2+/MUC5AC+/MUC1+ phenotype または MUC2+/MUC5AC-/MUC1+ phenotype が 45.8~56.7%を占めた。一方、MC 非随伴癌([MC 比=0%])では MUC2 発現は 10.5%、MUC5AC 発現は 3.9%であり、MUC2-/MUC5AC-/MUC1+ phenotype が 60.5%を占めた。MC 随伴癌は MC 比の多寡に関わらず、MC 非随伴癌に比べ p53 蛋白過剰発現頻度、PLI 頻度が有意に低かった(21-27% vs 55%と 0-4% vs 17%)。

以上のことより、本論文は、MC を随伴する大腸癌はその量に関わらず、MUC2 発現という共通の細胞分化と低い p53 蛋白過剰発現頻度および PLI を示すことを明らかにし、従来の粘液癌の定義には妥当性が乏しいこと、従ってその病理学的再考が必要であることを示した点で、学位論文としての価値を認める。