

氏名	まつざわ たけあき 松澤 岳晃
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第258号
学位授与の日付	平成20年3月24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	大腸粘膜内癌のリンパ節 ITC(isolated tumor cell)の免疫組織学的検討
論文審査委員	主査 教授 畠山 勝義 副査 教授 味岡 洋一 副査 教授 青柳 豊

#### 博士論文の要旨

##### 【背景と目的】

リンパ節転移は大腸癌の重要な予後規定因子であり、進行癌の23%～63%、sm癌の10%前後にリンパ節転移が認められ、これらの癌ではリンパ節郭清を伴う外科切除が治療の第一選択となっている。一方、粘膜内に限局する大腸粘膜内癌にはリンパ節転移報告例がなく、経験的に、大腸粘膜内癌にはリンパ節転移能はないと考えられ、内視鏡的治療により根治が期待できるとされてきた。しかし従来の大腸粘膜内癌のリンパ節転移に関する研究はHE染色標本のみを元に行われたものであり、分子生物学的方法や免疫組織学方法ではじめて同定される微小な癌リンパ節転移巣(isolated tumor cell: ITC)については検索されていない。本研究では、免疫組織学的に大腸粘膜内癌のリンパ節 ITC の検索を行い、大腸粘膜内癌のリンパ節転移能と原発巣の組織因子との関連を検討した。

##### 【材料と方法】

リンパ節郭清を伴う外科切除が施行され、病変の全割切片が作製された大腸粘膜内癌36例とその所属リンパ節557個を対象とした。原発巣については、HE標本を用いて癌の組織型、腺腫併存の有無、併存腺腫の組織型、およびリンパ節転移のリスク因子とされるリンパ管侵襲、静脈侵襲、蕈出の有無を検索した。蕈出は、Uenoらの定義に従い、癌発育先進部の間質に認められる単個の癌細胞あるいは5個未満の細胞からなる癌胞巣とした。リンパ節 ITC は TNM 分類に準じ、HE 染色標本で癌転移陰性で、免疫染色で同定される0.2mm未満の大きさの癌細胞または癌細胞集団とした。ITC の検索は、10μm切片3枚を用いた上皮性サイトケラチン CAM5.2 免疫染色標本で行った。免疫染色の陽性コントロールとして、HE 染色でリンパ節転移が陽性であった大腸進行癌2症例のリンパ節16個を用いた。

##### 【結果】

対象とした大腸粘膜内癌は、結腸癌25例、直腸癌11例で、全例が分化型(高分化・中分化)腺癌であり、リンパ節転移リスク因子であるリンパ管侵襲、静脈侵襲、蕈出、いずれも陰性であった。免疫染色陽性コントロールのリンパ節には CAM5.2 染色陽性の癌転移巣が認められた。また検索対象とした557個のリンパ節には、CAM5.2 染色陽性であることが知られている細網細胞が陽性所見を示したが、ITC は認められなかった。

### 【結論と考察】

本研究で対象とした大腸粘膜内癌には、免疫組織学的に同定されるリンパ節微小癌転移巣(ITC)すら認められず、粘膜内に限局する段階の大腸癌ではリンパ節転移能がない可能性が高いことが再確認された。癌のリンパ節転移巣形成の第一段階は、原発巣癌塊からの癌細胞の遊離・離脱であり、組織学的には蕈出がそれに相当する。対象とした粘膜内癌 36 例の原発巣では蕈出は認められず、そのことが粘膜内癌で ITC や HE 染色で同定されるリンパ節転移が生じないことの主要因と推定された。大腸進行癌では浸潤・転移と関連する metalloprotease や糖鎖抗原 Sle<sup>x</sup> と蕈出との相関が報告されており、今後大腸粘膜内癌におけるこれら蛋白の発現の有無の検討が必要と考えられた。

### (論文審査の要旨)

大腸粘膜内癌にはリンパ節転移例の報告はなく、大腸粘膜内癌にはリンパ節転移能がないと考えられてきた。しかし従来の検討は HE 染色のみで検討されたものであり、免疫組織学的に同定されるリンパ節微小転移 (isolated tumor cell: ITC) の有無については未だ検討されていない。そこで申請者は、リンパ節郭清を伴う外科切除が施行され、病変の全割切片による組織学的検索が行われた大腸粘膜内癌 36 例を対象に、上皮性サイトケラチン CAM5.2 免疫染色によりリンパ節 ITC を検索し、ITC と原発巣粘膜内癌の組織学的因子との関連を検討した。大腸粘膜内癌は全例が分化型(高分化・中分化)腺癌で、リンパ管侵襲・静脈侵襲、蕈出のリンパ節転移リスク因子は陰性であった。また、対象とした 557 個のリンパ節全てに ITC は認められなかった。このことから、大腸粘膜内癌では免疫組織学的に同定される ITC すら存在せず、リンパ節転移能のない癌である可能性が高いことが再確認された。

以上、大腸粘膜内癌のリンパ節に対して上皮性サイトケラチン CAM5.2 免疫染色を行い、そのリンパ節には全く ITC が認められないことを証明し、大腸粘膜内癌はリンパ節転移能のない癌であることを初めて明らかにしたことに、学位論文としての価値を認める。