

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 須田 和敬  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大博 (医) 第1773号  
学位授与の日付 平成26年3月24日  
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当  
博士論文名 潰瘍性大腸炎の発癌背景粘膜における粘液形質変化

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一  
副査 准教授 小林 正明  
副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

【背景と目的】 発症から長期経過の潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis : UC) における慢性持続性炎症粘膜では、大腸癌の発生リスクが高いことが知られている。UC 合併大腸癌 (Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Carcinoma : UC-CRC) では高頻度に胃型への粘液形質変化を認めるが、慢性持続性炎症粘膜からの発癌過程における背景粘膜の粘液形質変化に関しては十分に解明されていない。本研究では、UC-CRC の発生には背景粘膜における胃型への粘液形質変化が関与しているという仮説を立て、仮説検証を行った。

本研究の目的は、UC-CRC 背景粘膜における胃型への粘液形質変化を解析し、胃型への粘液形質変化が発癌高危険群を選別するための指標となり得るかを明らかにすることである。

【方法】 外科切除が施行された全大腸炎型 UC-CRC 9 例を対象とした。外科切除が施行された非担癌全大腸炎型 UC のうち、UC-CRC 群に年齢、UC 罹患期間を極力合致させた 9 例を抽出し UC 対照群とした。胃腺窩腺型粘液形質である MUC5AC に対する免疫組織化学を UC-CRC 群と UC 対照群の非腫瘍性直腸粘膜に施行し、MUC5AC 発現頻度および発現様式を検討した。細胞質内に存在する免疫反応性粘液をもって発現陽性とし、陰窩中に一つでも MUC5AC 発現陽性の細胞を認めた場合、陰窩単位で陽性と判定した。また、MUC5AC 発現様式を sporadic type (散在性発現) と diffuse type (びまん性発現) とに分類した。

【結果】 UC-CRC 群において検索した 4882 陰窩中 1161 陰窩 (23.8%) が sporadic type の MUC5AC 発現を示し、UC 対照群における 3769 陰窩中 408 陰窩 (10.8%) と比較して UC-CRC 群で有意に sporadic type の MUC5AC 発現頻度が高かった ( $P < 0.001$ )。UC-CRC 群において検索した 4882 陰窩中 206 陰窩 (4.2%) が diffuse type の MUC5AC 発現を示し、UC 対照群における 3769 陰窩中 7 陰窩 (0.2%) と比較して UC-CRC 群で有意に diffuse type の MUC5AC 発現頻度が高かった ( $P < 0.001$ )。UC-CRC 群では 9 例 (100%)、UC 対照群では 8 例 (89%) が sporadic type の MUC5AC 発現を認めた ( $P > 0.999$ )。UC-CRC 群では 7 例 (78%)、UC 対照群では 2 例 (22%) が diffuse type の MUC5AC 発現を認め、UC-CRC 群では非腫瘍性直腸粘膜において diffuse type の MUC5AC 発現を認める頻度が高かった ( $P = 0.057$ )。ペアマッチさせた症例間で検索した陰窩単位での diffuse type の MUC5AC 発現頻度を比較した結果、9 ペア中 5 ペアにおいて UC-CRC 群の方が diffuse type の MUC5AC 発現頻度が有意に高かった。

**【考察】** 炎症性腸疾患非合併大腸癌の90%以上ではMUC5AC発現を認めないが、UC-CRCでは高頻度(60%以上)にMUC5AC発現を認める。MUC5ACは胃腺窩上皮細胞のコア蛋白であり正常の大腸上皮細胞では発現していないため、UCなどの炎症性腸疾患では、発癌の前段階から慢性持続炎症による大腸上皮細胞の細胞系列変化(胃化生)が起こっている可能性があるという仮説を立てて仮説検証を行った。その結果、UC-CRCの背景粘膜では非担癌UCに比べdiffuse typeのMUC5AC発現陰窩の発現頻度が高く、免疫組織化学で同定されるdiffuse typeのMUC5AC発現は、UCの発癌高危険群を選別するための指標となる可能性があることが示唆された。

UC-CRCの前癌病変であるdysplasiaの存在が明らかにされてからサーベイランス大腸内視鏡検査による早期発見が重要と考えられるようになったが、dysplasiaは通常の隆起型大腸腺腫とは異なり周囲との境界が不明瞭な平坦病変であることが多く、認識が困難である。MUC5ACの免疫組織化学は大腸内視鏡で得られる生検材料にも応用可能であり、罹患年数だけでなく、MUC5AC発現の評価によりUCの発癌高危険群をさらに選別できる可能性がある。

**【結語】** 担癌、非担癌に関わらずUCの炎症粘膜では胃型への粘液形質変化を認めるが、担癌粘膜では非担癌粘膜に比べてdiffuse typeのMUC5AC発現陰窩の発現頻度が高いことから、免疫組織化学で同定されるdiffuse typeのMUC5AC発現陰窩は、UCの発癌高危険群を選別するための指標となる可能性がある。

#### 審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎(UC)に合併した大腸癌(UC-CRC)では高頻度に胃型への粘液形質変化がおきることが知られているが、癌発生の背景粘膜における粘液形質変化については十分に解明されていない。本研究では、UC-CRC背景粘膜における胃型への粘液形質変化を解析し、それが発癌高危険群を選別するための指標となりうるかどうかについて検討した。外科切除例UC-CRC9例を対象とし、それらと年齢、UC罹患期間を合致させた非担癌全大腸炎型UC9例を対照群とした。胃腺窩上皮型粘液形質であるMUC5ACに対する免疫組織染色を行い、両群のMUC5AC陽性頻度を検討した。MUC5AC発現様式はsporadic type(散発性発現)とdiffuse type(びまん性発現)とに分類した。陰窩単位の検討では、UC-CRC群は対照UC群に比べ、sporadic typeおよびdiffuse typeのMUC5AC陽性陰窩頻度が有意に高かった(それぞれ $P<0.001$ )。症例単位の検討では、UC-CRC群はUC群に比べdiffuse typeの出現頻度が高い傾向があった( $P=0.057$ )。ペアマッチさせた症例間での比較では、9例中5例で、UC-CRC群のdiffuse type出現頻度がUC群に比べ有意に高かった。以上のことから、担癌、非担癌に関わらずUCの炎症粘膜では胃型への粘液形質変化が生じているが、担癌粘膜ではdiffuse typeの発現頻度が高く、その存在がUCの発癌高危険群を選別するための指標になる可能性が示唆された。

本研究は、UCの炎症粘膜では癌と同様に胃型粘液形質の発現がみられうこと、担癌粘膜と非担癌粘膜では発現様式が異なること、発現様式の違いが発癌高危険群を選別する指標になりうることを明らかにした点で学位論文としての価値を認める。