

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	渡邊 玄
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第1777号
学位授与の日付	平成27年3月23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	Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus may be an epiphenomenon rather than a pre-neoplastic condition, and CDX2-positive cardiac-type epithelium is associated with minute Barrett's tumour (バレット食道における腸上皮化生は前腫瘍状態というより副現象かもしれない, そしてCDX2陽性噴門腺型上皮が微小なバレット腫瘍と関連する)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 教授 味岡 洋一 副査 准教授 小林 正明

博士論文の要旨

【背景と目的】 本来重層扁平上皮で被覆されている食道が円柱上皮で被覆された状態がバレット食道であり、バレット食道という用語は腫瘍化する食道という意味が含まれている。しかしバレット食道の定義は国により、また同じ国内でも研究者により、異なっている。バレット食道の定義の違いは、食道を被覆する円柱上皮に腸上皮化生の確認を必須とするか否かによる。従来、腸上皮化生は主たる腫瘍の発生母組織として認識されてきたが、近年はこの認識に疑問が投げ掛けられており、腸上皮化生を伴わない噴門腺型粘膜が腫瘍化し得るか否か結論が出ていない。本研究の目的は、バレット腫瘍の主たる発生母組織を推定するため、初期のバレット腫瘍に関連が強い腫瘍隣接粘膜を同定することである。【材料と方法】 後方視的に同定された表在バレット腫瘍40例（内視鏡的切除31例、外科的切除9例）を対象とした。バレット食道の広がり程度を3段階に分類した。HE染色および免疫染色（CDX2, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6）を腫瘍含有全切片に行い、背景粘膜および腫瘍形質を評価した。背景粘膜の評価は、各切片の腫瘍隣接粘膜の質を扁平上皮、噴門腺型粘膜、杯細胞を含む腸上皮化生粘膜の3つに分類した。各症例において最も高頻度に認められる粘膜（優勢粘膜）も口側・肛門側それぞれで記載した。また腫瘍隣接粘膜におけるCDX2発現を、半定量的に17段階（0～16）で評価した。腫瘍形質の評価は、MUC5ACとMUC6を胃型形質マーカー、CD10とMUC2を腸型形質マーカーとして、腫瘍を胃型、腸型、胃腸混合型、および無形質型に分類した。胃腸混合型は胃型優位および腸型優位に亜分類した。【結果】 ①[背景粘膜と臨床病理学的因子] 腫瘍隣接粘膜の質は、腫瘍径との間に有意な関連はみられなかったが、バレット食道の広がりとの間に有意な関連を認めた（腫瘍隣接粘膜における腸上皮化生の出現頻度は、バレット食道の広がりとは正に相関した）。また、腫瘍径10mm以下の小型腫瘍の大半（69.2%）は、隣接粘膜に腸上皮化生を伴っていなかった。②[腫瘍形質と臨床病理学的因子] バレット腫瘍40症例中、胃型は3例、胃腸混合型は34例（胃型優位29例、腸型優位5例）、腸型は3例であった。腫瘍形質は、腫瘍隣接粘膜の質およびバレット食道の広がりとの間

に有意な関連を認めなかったが、腫瘍径との間に有意な関連を認めた（腫瘍径 5 mm 以下の微小な腫瘍は有意に胃型の頻度が高かった）。③[胃型形質腫瘍細胞における CDX2 発現] 胃型形質腫瘍細胞では、腸型形質マーカー発現が 0（純粹胃型）であっても、噴門腺型粘膜に比し CDX2 発現の程度が有意に高かった。④[腫瘍隣接粘膜における CDX2 発現] 腫瘍隣接噴門腺型粘膜における CDX2 発現と相関する独立した因子は、腫瘍径であった（小さい腫瘍の隣接噴門腺型粘膜は CDX2 発現頻度が高かった）。【考察】（1）腸上皮化生粘膜が主たる発生源組織であれば、腫瘍径が小さい程に腸上皮化生粘膜が腫瘍に隣接する頻度が高いことが期待される。しかし結果は腫瘍径と隣接粘膜の質との間に有意な関連は無く、また腫瘍隣接粘膜における腸上皮化生の出現頻度はバレット食道の広がりと同じに相関していた。文献的にもバレット食道の広がりと同じに腸上皮化生の出現頻度は正に相関することが知られており、バレット腫瘍における腸上皮化生は前腫瘍状態（腫瘍の発生源組織）というよりもバレット食道の伸展に伴う副現象であることが示唆される。（2）一般に腫瘍は発生源組織を模倣する。バレット腫瘍の大部分は胃型優位の形質を示し、微小腫瘍では有意に胃型が多かったこと、純粹胃型形質を示す腫瘍細胞も CDX2 を発現していたことは、CDX2 陽性噴門腺型粘膜がバレット腫瘍の主たる発生源組織であろうことを示唆している。腫瘍隣接噴門腺型粘膜における CDX2 発現が腫瘍径と負の相関を示したことも、CDX2 陽性噴門腺型粘膜がバレット腫瘍の主たる発源地であろうという考えを支持する。【結論】 腸上皮化生の出現頻度がバレット食道の広がりと同じに相関し、腫瘍径と相関しなかったことは、腸上皮化生は腫瘍の発生源組織でなくバレット食道伸展に伴う副現象であることを示唆している。また、微小腫瘍が有意に胃型形質を示し、純粹胃型形質を示す腫瘍細胞および腫瘍隣接噴門腺型粘膜が CDX2 を発現していることは、CDX2 陽性噴門腺型粘膜がバレット腫瘍の主たる発生源組織である可能性を示唆している。

審査結果の要旨

本研究の目的は、バレット腫瘍の主たる発生源組織を推定するため、初期のバレット腫瘍に強い腫瘍隣接粘膜を同定することである。表在バレット腫瘍 40 例（内視鏡的切除 31 例、外科的切除 9 例）を対象とした。バレット食道の広がり程度を 3 段階に分類した。HE 染色および免疫染色（CDX2, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6）を腫瘍含有全切片に行い、背景粘膜および腫瘍形質を評価した。背景粘膜の評価は、各切片の腫瘍隣接粘膜の質を扁平上皮、噴門腺型粘膜、杯細胞を含む腸上皮化生粘膜の 3 つに分類した。腫瘍隣接粘膜の質は、腫瘍径との間に有意な関連はみられなかったが、バレット食道の広がりとの間に有意な関連を認めた（腫瘍隣接粘膜における腸上皮化生の出現頻度は、バレット食道の広がりと同じに相関した）。バレット腫瘍 40 症例中、胃型は 3 例、胃腸混合型は 34 例（胃型優位 29 例、腸型優位 5 例）、腸型は 3 例であった。胃型形質腫瘍細胞では、腸型形質マーカー発現が 0（純粹胃型）であっても、噴門腺型粘膜に比し CDX2 発現の程度が有意に高かった。腫瘍隣接噴門腺型粘膜における CDX2 発現と相関する独立した因子は、腫瘍径であり、小さい腫瘍の隣接噴門腺型粘膜は CDX2 発現頻度が高かった。腸上皮化生の出現頻度がバレット食道の広がりと同じに相関し、腫瘍径と相関しなかったことは、腸上皮化生は腫瘍の発生源組織でなくバレット食道伸展に伴う副現象であることを示唆している。また、微小腫瘍が有意に胃型形質を示し、純粹胃型形質を示す腫瘍細胞および腫瘍隣接噴門腺型粘膜が CDX2 を発現していることは、CDX2 陽性噴門腺型粘膜がバレット腫瘍の主たる発生源組織であることを明らかにした。

CDX2 陽性噴門腺型粘膜がバレット腫瘍の主たる発生源組織であることを明らかにした点で学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。