

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 河久 順志
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 704 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 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 SSA/P 由来早期大腸癌の病理学的特徴の検討

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一
副査 教授 若井 俊文
副査 教授 寺井 崇二

博士論文の要旨

【背景と目的】

SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp)は鋸歯状管腔構造を特徴とする大腸の上皮性増殖性病変のひとつであり、MSI-H (microsatellite instability-high : マイクロサテライト不安定)大腸癌の前駆病変として位置づけられるようになってきた (serrated neoplasia pathway: SNP)。しかし、SNP は SSA/P と MSI-H 大腸癌の分子病理学的プロファイルの類似性からの推定であり、実際の SSA/P 癌化例の臨床病理学的側面から裏付けは十分に得られてない。本研究では、早期大腸癌に占める SSA/P 由来癌の頻度、臨床病理学のおよび病理組織学的特徴、粘液形質発現についての総合的解析を目的とした

【方法】

外科切除および内視鏡的切除大腸 pTis (M)癌 2,613 例と粘膜内部癌が残存した pT1 (SM)癌 559 例を対象を検討対象とした。HE 染色標本を用いて、SSA/P に併存する大腸癌に特徴的に出現するとされる 7 つの組織所見 (鋸歯状構造、篩状・融合腺管、小型腺管、小型円形核、低異型度癌)、粘液癌、脱分化) の粘膜内癌部と SM 浸潤部における出現頻度、免疫染色標本を用いて SSA/P 部、粘膜内癌部、SM 浸潤部の MUC2、MUC5AC、MUC6 発現頻度を検索した。

【結果】

①SSA/P 由来癌は pTis (M)癌の 1.2%、pT1 (SM)癌の 2.0%を占めたが、右側結腸ではそれぞれ 3.2%、4.4%を占めた。肉眼型では表面型の頻度が高かった (pTis (M)癌で 61.3%、pT1 (SM)癌で 54.5%)。②組織学的検索では、粘膜内癌部では、鋸歯状構造 (68.3%)や篩状・融合腺管 (61.0%)、低異型度癌 (75.6%)の出現頻度が高く、SM 浸潤部では篩状・融合腺管 (54.6%)は保たれているものの、鋸歯状構造や低異型度癌の頻度は低く、粘液癌 (36.4%)や癌の脱分化 (低分化化) (25.5%)がみられた。また、粘膜内癌部、SM 浸潤部ともに 70%以上で、上記 7 つの組織所見の 2 つ以上が認められた。③粘液形質発現では、癌に併存する SSA/P では、MUC2 (100%)、MUC5AC (100%)、MUC6 (83.3%)が高発現していたが、粘膜内癌部、SM 浸潤部でも MUC2 はほぼ全例 (90.9%~97.6%)に発現し、MUC5AC も 70%以上、MUC6 も 50%前後以上で発現がみられた。

【考察】

本研究結果では、SSA/P 由来癌が早期大腸癌に占める割合は右側結腸で高く、それぞれ 3.2%と 4.4%であ

ったが、SSA/P 由来早期大腸癌は表面型の頻度が高く、内視鏡的発見が困難な病変が存在する可能性があり、SSA/P 由来癌の割合は過小評価されていることが想定される。右側結腸では、SSA/P に由来する癌が少なくとも 5%以上は占めることが推察された。

組織学的検索からは、SSA/P に由来する大腸癌は、粘膜内では中分化型（篩状・融合腺管）と超高分化型（低異型度癌）の両者の性格が共存し、SM 浸潤に伴い急激に脱分化し、粘液癌に移行する傾向があることが推定された。粘液形質発現では、粘膜内癌部、SM 浸潤部ともに由来 SSA/P の粘液形質プロファイルは保持されていたが、同プロファイルは粘液癌進行大腸癌のそれと類似しており、SSA/P に由来する癌は粘液癌進行大腸癌へと進展することが推定された。本研究結果で得られた SSA/P 由来早期大腸癌に特徴的な組織所見と粘液形質発現の観点から、由来不明な粘膜内部脱落 pT1 (SM) 癌、進行癌、そして pT1 (SM) 純粋癌の解析を行うことが今後の課題であり、その結果によっては大腸癌に占める SSA/P 由来癌の割合は、本研究結果の 5%以上を更に上回る可能性も想定され、大腸癌の組織発生における SNP の役割もより明確になることと考えられた。

審査結果の要旨

SSA/P は大腸鋸歯状病変の一つで、MSI-H 大腸癌の前駆段階（serrated neoplasia pathway: SNP）と考えられている。本研究は、大腸癌の組織発生における SNP の位置付け、SSA/P 由来癌の病理学的特徴を明らかにすることを目的として、外科切除および内視鏡的切除大腸早期癌 3,172 から抽出された SSA/P 併存癌 42 例を対象に、早期大腸癌に占める SSA/P 由来癌の頻度、臨床病理学的・病理組織学的特徴、粘液形質について検討した。①SSA/P 由来癌は pTis (M) 癌の 1.2%、pT1 (SM) 癌の 2.0% を占め、右側結腸に好発し、表面型の肉眼形態の頻度が高かった。右側発生 pT1(SM) の 4.4% が SSA/P 由来であったが、SSA/P 由来癌は内視鏡的発見が比較的困難な表面型が多いことを考慮すると、右側結腸癌の 5%以上は SSA/P 由来であることが推察された。②病理組織学的には、粘膜内癌部では鋸歯状構造、篩状・融合腺管、低異型度癌の出現頻度が高く、SM 浸潤部では粘液癌や癌の脱分化の出現頻度が高かった。SSA/P に由来する大腸癌は、鋸歯状構造が維持されつつも中分化型と超高分化型の性格が共存し、SM 浸潤に伴い脱分化して粘液癌に移行する傾向があると推定された。③粘液形質は、腸型粘液 MUC2、胃腺窩上皮型粘液 MUC5AC、胃幽門腺型粘液 MUC6 が発現しており、由来 SSA/P の胃腸混合型粘液形質が維持されていると考えられた。

以上より、本研究は、SNP の大腸癌組織発生における位置付け（早期大腸癌に占める SSA/P 由来癌の割合）と、SSA/P に由来する大腸癌の病理組織と粘液形質の特徴を明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。