

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 早川 雅人  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第719号  
学位授与の日付 平成29年3月23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 Re-evaluation of Phenotypic Expression in Differentiated-type Early Adenocarcinoma of the Stomach.  
(分化型早期胃腺癌における形質発現の再評価)

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文  
副査 准教授 佐藤 祐一  
副査 教授 寺井 崇二

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

胃腺癌は従来Laurenにより Intestinal type と Diffuse type の2つに大別され、これらは概ね分化型腺癌と未分化型腺癌に相当し、前者は腸上皮化生を経て発生する腸型形質癌、後者は胃固有粘膜から発生する胃型形質癌と考えられてきた。しかしながら近年、ムチンコア蛋白を含む免疫組織化学法の普及により粘液形質の解析が進み、分化型胃腺癌にも胃型形質癌が少なからず存在することが明らかになってきた。また、胃癌の発育進展に伴った形質発現の変化を示唆する報告もあるが、結論には至っていない。Caudal-related homeobox protein 2 (CDX2)は腸管上皮細胞の分化や恒常性維持に重要な転写因子で、胃の腸上皮化生や腸型形質癌においても発現するとされる。しかし、CDX2を用いて分化型胃腺癌の形質発現を系統的に検討した報告は未だ極く限られている。そこで申請者は、分化型胃腺癌の組織発生と発育進展に伴う形質発現の変化を明らかにすることを目的に、1) 従来の報告との比較検討を念頭におき、CDX2併用とCDX2非併用の2段階の形質分類法を設定、2) 癌の発生初期状態と想定される微小胃癌(最大径5mm以下)および小胃癌(最大径10mm以下)を対象を含めて、分化型早期胃腺癌の発育進展に伴う形質発現の変化を検討、さらに3) 微小胃癌・小胃癌に伴う腸上皮化生の種類や程度についても検討した。

#### 【方法】

新潟大学医学部臨床病理学教室で診断・登録された、微小胃癌121例・小胃癌113例を含む分化型早期胃腺癌313例の外科切除症例を対象とした。全ての材料はホルマリン固定後パラフィン包埋された。免疫組織化学法は胃型マーカーとしてMUC5AC、HGM、MUC6、M-GGMC-1、腸型マーカーとしてMUC2、CD10、CDX2をそれぞれ用い、5%以上を陽性と判定した。なおCDX2に関しては染色性が強度の場合のみ陽性と判定した。これら形質マーカーの組み合わせから胃型、胃腸型、腸型、無形質型の4型に形質分類し、CDX2併用とCDX2非併用の2段階に分けて評価した。また、微小胃癌および小胃癌症例に関しては、癌中心部の残存腸上皮化生と周囲粘膜腸上皮化生について、Updated Sydney systemに従い種類と頻度を評価した。

#### 【結果】

分化型早期胃腺癌 313 例の形質発現は、CDX2 非併用では胃型 17.6% (55/313)、胃腸型 72.2% (226/313)、腸型 10.2% (32/313)、一方 CDX2 を併用した場合は胃型 6.1% (19/313)、胃腸型 83.7% (262/313)、腸型 10.2% (32/313) で、CDX2 併用により胃型形質が有意に減少した。CDX2 は 313 例中 279 例 (89.1%) に発現し、微小胃癌においても 87.6% (106/121) と高頻度に発現した。腫瘍径の増大とともに MUC2 発現が有意に増加、胃型形質が減少し胃腸型形質が増加したが、CDX2 併用の場合は有意差を認めなかった。一方、粘膜下層浸潤に伴って各形質マーカーの発現頻度は低下し、胃腸型形質が有意に減少し、胃型形質と腸型形質および無形質型が増加した。微小胃癌・小胃癌における癌中心部の残存腸上皮化生および周囲粘膜の腸上皮化生の程度は、胃腸型形質や腸型形質に比べ胃型形質で低く、特に胃型形質では完全型腸上皮化生の占める割合が低かった。

#### 【考察と結論】

分化型早期胃腺癌の形質判定に CDX2 を併用した結果、胃型形質の頻度は従来の報告に比べ有意に低いことが明らかとなった。発生初期と想定される微小胃癌の段階から高率に CDX2 発現を認め、胃型形質に比べ高頻度に腸上皮化生を伴うことが確認された。以上より CDX2 は腸型形質を鋭敏に同定し得る有用な形質判定マーカーと考えられた。多くの分化型胃腺癌が発生初期から腸型形質を獲得すると推定され、腸上皮化生との関連性が示唆された。また、腫瘍径増大に伴う MUC2 発現の頻度増加が明らかになったが、一方で、粘膜下層浸潤に伴う形質変化は新たな形質獲得ではなく各形質マーカー発現の減少の結果と推定された。

#### 審査結果の要旨

【背景と目的】 Caudal-related homeobox protein 2 (CDX2) は腸管上皮細胞の分化や恒常性維持に重要な転写因子で、胃の腸上皮化生や腸型形質癌においても発現するとされる。申請者らは、分化型胃腺癌の組織発生と発育進展に伴う形質発現の変化を明らかにすることを目的に、1) 従来の報告との比較検討を念頭におき、CDX2 併用と CDX2 非併用の 2 段階の形質分類法を設定、2) 癌の発生初期状態と想定される微小胃癌 (最大径 5 mm 以下) および小胃癌 (最大径 10 mm 以下) を対象に含めて、分化型早期胃腺癌の発育進展に伴う形質発現の変化を検討、さらに 3) 微小胃癌・小胃癌に伴う腸上皮化生の種類や程度についても検討した。【方法】 微小胃癌 121 例・小胃癌 113 例を含む分化型早期胃腺癌 313 例の外科切除症例を対象とした。免疫組織化学法は胃型マーカーとして MUC5AC、HGM、MUC6、M-GGMC-1、腸型マーカーとして MUC2、CD10、CDX2 をそれぞれ用い、5%以上を陽性と判定した。これら形質マーカーの組み合わせから胃型、胃腸型、腸型、無形質型の 4 型に形質分類し、CDX2 併用と CDX2 非併用の 2 段階に分けて評価した。【結果】 分化型早期胃腺癌 313 例の形質発現は、CDX2 非併用では胃型 17.6% (55/313)、胃腸型 72.2% (226/313)、腸型 10.2% (32/313)、一方 CDX2 を併用した場合は胃型 6.1% (19/313)、胃腸型 83.7% (262/313)、腸型 10.2% (32/313) で、CDX2 併用により胃型形質が有意に減少した。CDX2 は 313 例中 279 例 (89.1%) に発現し、微小胃癌においても 87.6% (106/121) と高頻度に発現した。腫瘍径の増大とともに MUC2 発現が有意に増加、胃型形質が減少し胃腸型形質が増加したが、CDX2 併用の場合は有意差を認めなかった。一方、粘膜下層浸潤に伴って各形質マーカーの発現頻度は低下し、胃腸型形質が有意に減少し、胃型形質と腸型形質および無形質型が増加した。微小胃癌・小胃癌における癌中心部の残存腸上皮化生および周囲粘膜の腸上皮化生の程度は、胃腸型形質や腸型形質に比べ胃型形質で低く、特に胃型形質では完全型腸上皮化生の占める割合が低かった。

【考察と結論】 分化型早期胃腺癌の形質判定に CDX2 を併用した結果、胃型形質の頻度は従来の報告に

比べ有意に低いことが明らかとなった。発生初期と想定される微小胃癌の段階から高率に CDX2 発現を認め、胃型形質に比べ高頻度に腸上皮化生を伴うことが確認された。以上より CDX2 は腸型形質を鋭敏に同定し得る有用な形質判定マーカーと考えられた。

以上をもって学位論文としての価値を認める。