

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 渡邊 佳緒里  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 721 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 潰瘍性大腸炎の非腫瘍大腸粘膜における胃型粘液発現の検討。  
—大腸癌合併例と非合併例との比較—

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文  
副査 准教授 梅津 哉  
副査 教授 味岡 洋一

### 博士論文の要旨

【背景】 UC の非腫瘍大腸粘膜や大腸癌，前癌病変である dysplasia では，胃型粘液（腺窩上皮型と幽門腺型）の発現があり，慢性持続性炎症により胃型細胞へ分化形質変化を来した大腸粘膜が癌の発生源地である可能性が示唆されている．本研究では，大腸癌を合併する UC（担癌 UC）と合併しない UC（非担癌 UC）の非腫瘍大腸粘膜を対象として，それらの胃型粘液発現を免疫組織学的に検索し，UC 大腸上皮の胃型細胞への粘液形質変化やそのパターンが，大腸癌発生の高リスク群を予測するためのマーカーとなりうるかどうか，について検討した．

【対象と方法】 担癌 UC 群 14 例，非担癌 UC 群 104 例，炎症性腸疾患を合併しない大腸癌の非癌部大腸（非 IBD 群）38 例の非腫瘍粘膜を対象として，MUC2（腸杯細胞粘液マーカー），MUC5AC・HGM（胃腺窩上皮粘液マーカー），MUC6・M-GGMC-1（胃幽門腺粘液マーカー）に対する免疫染色を行い，胃型粘液の発現頻度，同発現細胞の陰窩内分布様式，を検討した．

【結果】 腺窩上皮型粘液発現は，非担癌 UC 群の 90.4%，担癌 UC 群の 100%に，幽門腺型粘液発現は，非担癌 UC 群の 42.3%，担癌 UC 群の 78.6%に認められた．いずれの発現率も，非 IBD 群に比べ有意に高かった ( $P<0.05$ )． UC 罹患年数 10 年未満の症例では，腺窩上皮型・幽門腺型いずれの粘液発現率も，担癌 UC 群が非担癌 UC 群に比べ有意に高かった ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )． UC 罹患年数 10 年以上の症例では，担癌 UC 群，非担癌 UC 群で胃型粘液発現頻度に有意差はなかった． UC 群の腺窩上皮型粘液発現細胞は，胃幽門腺粘膜や非 IBD 群と同様に陰窩中層～表層にかけて分布するものと陰窩全長にわたって分布するもの（aberrant パターン）とがあった．幽門腺型粘液を発現する細胞も，幽門腺粘膜と同様に陰窩中層～底部に分布するものと陰窩のほぼ全長にわたって分布するもの（aberrant パターン）とが認められた． UC 罹患年数 10 年未満の症例では，胃型粘液を発現する陰窩に占める aberrant パターンの割合は，腺窩上皮型で非担癌 UC 群の 18.2%，担癌 UC 群の 100%，幽門腺型で非担癌 UC 群の 17.6%，担癌 UC 群の 80.0%であった．いずれも担癌 UC 群が非担癌 UC 群に比べ有意に高かった ( $P<0.01$ )． UC 罹患年数が 10 年以上の症例で，胃型粘液を発現する陰窩に占める aberrant パターンの割合は，腺窩上皮型で非担癌 UC 群の 23.5%，担癌 UC 群の 88.9%，幽門腺型で非担癌 UC 群の 0%，担癌 UC 群の 33.3%であった． 腺窩上皮型粘液では，担癌 UC 群が非担癌 UC

群に比べ有意に高かった ( $P < 0.01$ ) が、幽門腺型粘液では両群間に有意差はなかった。

**【結論】** UC 粘膜では、胃型（腺窩上皮型および幽門腺型）粘液発現細胞への形質転換が起きている。UC 罹患年数 10 年未満の症例では、胃型粘液の発現および発現細胞が陰窩のほぼ全長にわたって存在する aberrant パターン陰窩の存在が、罹患年数 10 年以上の症例では腺窩上皮型粘液発現が aberrant パターンを示す陰窩の存在が、UC の大腸癌発生高リスク群を予測するためのマーカーになりうる可能性があると考えられた。

#### 審査結果の要旨

**【背景】** 本研究では、大腸癌を合併する UC（担癌 UC）と合併しない UC（非担癌 UC）の非腫瘍大腸粘膜を対象として胃型細胞への粘液形質変化やそのパターンが、大腸癌発生の高リスク群を予測するためのマーカーとなりうるかどうかについて検討した。**【対象と方法】** 担癌 UC 群 14 例、非担癌 UC 群 104 例、炎症性腸疾患を合併しない大腸癌の非癌部大腸（非 IBD 群）38 例の非腫瘍粘膜を対象として、MUC2（腸杯細胞粘液マーカー）、MUC5AC・HGM（胃腺窩上皮粘液マーカー）、MUC6・M-GGMC-1（胃幽門腺粘液マーカー）に対する免疫染色を行い、胃型粘液の発現頻度、同発現細胞の陰窩内分布様式、を検討した。**【結果】** UC 罹患年数 10 年未満の症例では、腺窩上皮型・幽門腺型いずれの粘液発現率も、担癌 UC 群が非担癌 UC 群に比べ有意に高かった ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。UC 罹患年数 10 年以上の症例では、担癌 UC 群、非担癌 UC 群で胃型粘液発現頻度に有意差はなかった。UC 群の腺窩上皮型粘液発現細胞は、胃幽門腺粘膜や非 IBD 群と同様に陰窩中層～表層にかけて分布するものと陰窩全長にわたって分布するもの (aberrant パターン) とがあった。幽門腺型粘液を発現する細胞も、幽門腺粘膜と同様に陰窩中層～底部に分布するものと陰窩のほぼ全長にわたって分布するもの (aberrant パターン) とが認められた。UC 罹患年数が 10 年以上の症例で、胃型粘液を発現する陰窩に占める aberrant パターンの割合は、腺窩上皮型で非担癌 UC 群の 23.5%、担癌 UC 群の 88.9%、幽門腺型で非担癌 UC 群の 0%、担癌 UC 群の 33.3%であった。腺窩上皮型粘液では、担癌 UC 群が非担癌 UC 群に比べ有意に高かった ( $P < 0.01$ )。**【結論】** UC 粘膜では、胃型（腺窩上皮型および幽門腺型）粘液発現細胞への形質転換が起きている。UC 罹患年数 10 年未満の症例では、胃型粘液の発現および発現細胞が陰窩のほぼ全長にわたって存在する aberrant パターン陰窩の存在が、罹患年数 10 年以上の症例では腺窩上皮型粘液発現が aberrant パターンを示す陰窩の存在が、UC の大腸癌発生高リスク群を予測するためのマーカーになりうる可能性があると考えられた。以上をもって学位論文としての価値を認めた。