

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	長島 藍子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第724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	潰瘍性大腸炎の炎症性発癌早期病変 (dysplasia) と散発性腺腫との病理学的鑑別.
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 准教授 渡邊 玄 副査 教授 寺井 崇二

博士論文の要旨

【背景】長期経過の潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: 以下 UC) の合併症として大腸癌の発生ある。UCに発生する大腸癌は dysplasia と呼ばれる粘膜内腫瘍を前癌病変とすること、および dysplasia には同時性異時性の癌発生を予測するリスクマーカーとしての意義もあることから、内視鏡的サーベイランスの生検で dysplasia の病理診断がなされた場合は、大腸全摘が治療第一選択として推奨されてきた。他方、UC 大腸粘膜には dysplasia 以外に、通常の腺腫も偶発することがある (散発性腺腫)。これらに対しては、経過観察もしくは内視鏡的切除が治療第一選択である。しかし、治療方針が全く異なる両者の生検組織による鑑別は困難なことも少なくない。本研究は、UC の dysplasia と散発性腺腫の病理学的鑑別法を確立することを目的として、細胞増殖動態、p53 蛋白過剰発現、アポトーシス、 α -methylacyl-CoA racemase (AMACR) 発現の dysplasia と通常の腺腫における発現様式を検討した。

【対象と方法】UC に認められた dysplasia 29 病変と、炎症性腸疾患を合併しない通常の大腸に発生した腺腫 40 病変を対象として、Ki-67 免疫染色、p53 免疫染色、AMACR 免疫染色、M30 cytoDeath 免疫染色を行い、増殖帯の分布様式、p53 蛋白過剰発現の有無、AMACR の発現頻度と陽性細胞の分布様式、アポトーシスの頻度、を検討した。

【結果】Ki-67 染色では、dysplasia 群と腺腫群で中央値に有意差はなかったが、両者で増殖帯の分布は有意に異なっており ($P < 0.001$)、dysplasia 群では basal の頻度が最も高く (55.2%)、腺腫群では superficial の頻度が最も高かった (65.0%)。p53 蛋白過剰発現の頻度は、dysplasia 群が腺腫群に比べ有意に高かった (51.7% vs. 15.0%、 $P < 0.0001$)。AMACR 発現頻度は dysplasia 群と腺腫群とで有意差はなかった (82.8% vs. 82.5%) が、発現細胞の分布様式は、dysplasia 群の 72.5% が basal であったのに対し、腺腫群では 70.0% が diffuse であった。AI (apoptotic index) は、dysplasia 群が腺腫群に比べ有意に高かった (1.76% vs. 0.61%)。AI のカットオフ値を 2.0 に設定すると、dysplasia 群は 2.0 以上と未満がほぼ半数であったが、腺腫群では 1 病変を除き全例が 2.0 未満であった。検討した 4 因子をもとに対象病変を層別化し、dysplasia と散発性腺腫鑑別のためのアルゴリズムを作成した。アルゴリズムにより本研究で対象とした dysplasia の 75.9% と腺腫の 87.5% は排他的診断が可能であった。

【結論】UC の dysplasia と散発性腺腫の病理組織学的鑑別には、従来よりその有用性が報告されている増

殖帯の分布様式、p53 蛋白過剰発現に加え、AMACR 発現様式とアポトーシス頻度も有用な因子と考えられた。これら4つの因子を組み合わせた系統的病理診断を行うことにより、dysplasia と散発性腺腫のより精度の高い鑑別が可能になるものと期待される。今後、UC 粘膜に発生した種々の異型上皮に本アルゴリズムを適用した前向き研究を行うことで、その有効性を検証することが必要である。

審査結果の要旨

Dysplasia は潰瘍性大腸炎 (UC) に発生する大腸癌の前癌病変であると同時に、同時性異時性の癌発生を予測するリスクマーカーであり、サーベイランスで dysplasia が生検診断された場合は全大腸切除の適応となる。一方、UC に偶発する散発性腺腫は経過観察もしくは内視鏡的治療の適応となるが、治療法の全く異なる dysplasia と散発性腺腫の病理組織学的鑑別は必ずしも容易ではない。本研究では、両者の鑑別に、増殖帯分布様式、p53 蛋白過剰発現、AMACR 発現、アポトーシス頻度、が有用かどうかについて検討した。dysplasia 29 病変と、炎症性腸疾患を合併しない大腸に発生した腺腫 40 病変を対象とした。dysplasia 群と腺腫群では、以下の違いがあった。①増殖帯分布様式は、dysplasia が basal、腺腫は superficial が主体、②dysplasia で p53 蛋白過剰発現の頻度が有意に高い、③AMACR 発現様式は、dysplasia が basal、腺腫は diffuse、④アポトーシス指数のカットオフ値を 2.0 とすると、dysplasia 群では 2.0 以上と未満がほぼ半数であったの対し、腺腫ではほぼ全例が 2.0 未満。4つの病理組織学的因子を用いて dysplasia 群と腺腫群を層別化し、両者の鑑別のためのアルゴリズムを作成すると、dysplasia の 75.9%と腺腫の 87.5%は、排他的診断が可能であった。

以上のことから、本研究は、増殖帯分布様式、p53 蛋白過剰発現、AMACR 発現、アポトーシスの4因子を組み合わせた系統的病理診断を行うことで、UC の dysplasia と散発性腺腫の精度の高い鑑別が可能になることを示した点で、学位論文としての価値を認める。