

氏名(本籍)	園田 寛道(熊本県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第486号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Detection of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cancer by MUC2 RT-PCR:Usefulness in pT1 Cases (MUC2 RT-PCRを用いた胃癌におけるリンパ節微小転移の検出:特にpT1症例における有用性について)
審査委員	主査 教授 小笠原 一誠 副査 教授 服部 隆則 副査 教授 藤山 佳秀

論文内容要旨

*整理番号	490	(ふりがな) 氏名	そのだ ひろみち 園田 寛道
学位論文題目	<p>Detection of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cancer by MUC2 RT-PCR:Usefulness in pT1 Cases (MUC2 RT-PCR を用いた胃癌におけるリンパ節微小転移の検出：特に pT1 症例における有用性について)</p>		
<p>(研究の目的) 胃癌においてリンパ節転移の有無は最も重要な予後規定因子であり、また、手術の際に存在する微小転移が腫瘍再発に大きく関与していると考えられており、この微小転移をいかにして捉えるかという研究が様々な施設で行われてきた。最近では、RT-PCR 法を用いた微小転移検出法を基にしたステージ分類は従来の組織学的検査に基づく分類より有用であるという報告もなされてきている。これまでの研究の多くは CK (サイトケラチン) や CEA (癌胎児性抗原) を標的遺伝子として行われてきているが、同時にこれらの遺伝子には偽陽性が少なからず生ずることも報告されており、必ずしも信頼度の高い方法とはいえず、新たなマーカーの出現が望まれていた。MUC2 は、正常胃粘膜には存在せず、腸上皮化生粘膜、胃癌組織で発現し、さらに、培養細胞を用いた実験でも様々な細胞株で発現が見られることが報告されている。また、正常のリンパ節や末梢血では、発現が見られないことも報告されている。そこで、我々はこの MUC2 に着目し、胃癌においては、MUC2 を標的遺伝子とした RT-PCR 法による微小転移の検出法が、従来の CEA を標的とした方法よりも有用ではないかと考え、検証することとした。</p> <p>(方法) 2002 年 6 月から 2003 年 6 月の間に滋賀医科大学医学部附属病院中央手術部にて外科学講座が手術を行った 28 患者、305 個のリンパ節を対象とした。リンパ節は半割した後、片方は通常の病理組織検査に提出し、他方のリンパ節は -80℃にて凍結保存をした。後日 RNA を抽出し、CEA、MUC2 をプライマーとして RT-PCR を行い、2%アガロースゲル電気泳動にて微小転移診断を行った。</p> <p>(結果) 胃癌組織では 28 症例中 23 症例 (82%) で MUC2 は陽性であった。組織分類別に見ると、分化型癌および印鑑細胞癌では MUC2 は高頻度に陽性であったが、未分化型癌では進行癌では高頻度に陽性になる一方、pT1(早期癌)症例では 4 症例中 1 症例(25%)にのみ陽性であった。また、非癌患者の手術の際に採取したリンパ節において、MUC2 では偽陽性は認められなかったが、CEA では 14 個中 2 個(14%)に偽陽性を認めた。全 305 個のリンパ節中、MUC2、CEA mRNA 陽性リンパ節はそれぞれ 64 個(21.0%)、35 個(11.5%)であった。</p>			

さらに、組織学的陰性リンパ節(pN0)に限定すると、286 個中それぞれ 49 個(17.1%)、20 個(7.0%)のリンパ節で陽性であり、いずれも有意差をもって MUC2 mRNA の陽性率が高かった(P<0.01)。

MUC2 陽性リンパ節に対し、免疫組織染色(pan-cytokeratin:AE1/AE3)を加えると、H-E 陰性 RT-PCR 陽性の 49 リンパ節中 6 個 (12.2%) に腫瘍細胞を認めた。MUC2 陽性リンパ節と臨床病理学的因子との関連をみると、腫瘍最大径、腫瘍深達度との間に有意な相関を認められたが、腫瘍存在部位、組織型、脈管侵襲の有無との間には有意な相関は認められなかった。

pT1 症例に限ってみると、CEA では全例陰性であったが、MUC2 は 10.1% のリンパ節で陽性であった。その中でも m 癌 (深達度が粘膜層) に限ると、MUC2 は腫瘍最大径 30mm 未満の症例では組織型にかかわらず全例陰性であった。sm 癌 (深達度が粘膜下層) については、リンパ節微小転移と臨床病理学的因子との関連はみられなかった。また、進行癌では、リンパ節での陽性率は MUC2 と CEA との間に有意差はみられなかったが、pN0 症例に限ると MUC2 は有意差をもって CEA より陽性率は高かった。pT1 症例において腫瘍占拠部位別に微小転移の認められたリンパ節のマッピングを行ったところ、微小転移は腫瘍周囲のリンパ節と N0.7 リンパ節にのみ限局して認められた。

(考察)

日本において、40%以上の胃癌は早期癌で発見される。また、早期癌ではリンパ節転移の確率は m 癌で約 4%、sm 癌で約 23%と低率であり、大多数の症例では不必要なリンパ節郭清を行っていることになる。それゆえ、最近では内視鏡的粘膜切除術や腹腔鏡下胃切除術といった縮小治療がすすめられてきている。そこで、我々は pT1 症例におけるリンパ節微小転移の検出を試みたところ、CEA では、1 例も検出できなかったが、MUC2 においては 10.1% で微小転移を検出することが出来た。深達度別にみると、m 癌では最大径 30mm 未満の腫瘍では組織型、肉眼型にかかわらずリンパ節微小転移は認めなかった。sm 癌では、リンパ節微小転移は腫瘍近傍の胃周囲リンパ節と N0.7 リンパ節に限定されていた。現在、腹腔鏡下胃切除術では、リンパ節郭清は胃周囲リンパ節と Nos. 7 (左胃動脈周囲)、8 (総肝動脈周囲) リンパ節まで可能であり、我々のデータから、sm 癌は腹腔鏡手術の良い適応となることが示された。

(結論)

MUC2 は早期胃癌におけるリンパ節微小転移検出のマーカーとして有用であり、特に pT1 症例における縮小手術の決定に重要な役割を果たすものである。

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。2. ※印の欄には記入しないこと。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	490	氏名	園田 寛道
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>胃癌においてリンパ節転移の有無は最も重要な予後規定因子であり、手術の際に存在する微小転移が腫瘍再発に大きく関与していると考えられている。しかし、その微小転移の検出方法には未だ確立した方法はない。</p> <p>本研究は胃癌におけるリンパ節微小転移の診断における MUC2 RT-PCR 法の有用性を明らかにするため、胃癌手術切除リンパ節における MUC2 mRNA の発現解析を行い、従来広く用いられてきた CEA mRNA の発現と比較検討を行ったものである。</p> <p>その結果、次のことを明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MUC2 は胃癌におけるリンパ節微小転移検出のマーカーとして有用である。 2) pT1 (早期癌) 症例における縮小手術の適応を検討する際の基礎データとなる。 <p>本研究は胃癌におけるリンパ節微小転移の検出に MUC2 RT-PCR 法が有用であることをはじめて明らかにした論文であり、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 17 年 2 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。</p>			
(平成 17 年 2 月 2 日)			