

氏 名	田 中 愛 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 6 5 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 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Low-grade gastric adenomas/dysplasias: Phenotypic expression, DNA ploidy pattern, LOH at microsatellites linked to the APC gene (胃の低異型度腺腫について、その形質、DNA プロイディ、APC 遺伝子近傍の LOH マイクロサテライト解析)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 部 英 俊 副 査 教 授 佐 藤 浩 副 査 教 授 小 笠 原 一 誠

論文内容要旨

※整理番号	570	(ふりがな) 氏名	(たなか あいこ) 田中 愛子
学位論文題目	Low-grade gastric adenomas/dysplasias: Phenotypic expression, DNA ploidy pattern, LOH at microsatellites linked to the APC gene (胃の低異型度腺腫について、その形質、DNA プロイディ、APC 遺伝子近傍の LOH マイクロサテライト解析)		
<p><目的></p> <p>胃癌は分化型腺癌と未分化型癌、あるいは intestinal type と diffuse type に分類されている。"intestinal type"は腺癌が腸型形質を発現していることや腸上皮化生が背景にみられることが多いなどの所見からそう分類された。胃の粘膜内分化型腺癌の病理組織学的概念は本邦では既に確立している一方、欧米ではこれらの病変は異形成とされていたが、パドバ分類とウィーン分類において、胃の粘膜内分化型腺癌は進行癌の前段階として世界的に受け入れられるようになった。</p> <p>大腸における adenoma-adenocarcinoma sequence は既に確立された概念であるが、胃癌の発生については依然として不明な点が多く、実際にも低異型度腺腫と腺癌が共存する胃の病変は比較的稀である。低異型度腺腫の多くは完全腸型形質を発現し、胃型形質を発現する胃腺癌とは系が異なる病変で、胃では adenoma-adenocarcinoma sequence は発癌の主経路ではない可能性が高い。今回、病理組織学的にウィーン分類カテゴリー 3 に相当する胃低異型度腺腫について、粘液形質、DNA ploidy pattern、5 番染色体長腕 APC 遺伝子近傍マイクロサテライトの loss of heterozygosity (以下、5q-LOH) の有無を調べ、胃の低異型度腺腫の特性と腺癌への進展の可能性について検討した。</p> <p><方法></p> <p>関連施設で内視鏡的に切除されたウィーン分類カテゴリー 3 に相当する胃低異型度腺腫 15 症例を対象とし、粘液形質、5q-LOH、DNA ploidy の解析を行った。粘液形質については、胃型マーカーである MUC5AC, MUC6 と腸型マーカーである MUC2, CD10, Cdx2 の 5 抗体を用いて免疫組織化学的に判定を、5q-LOH 解析については D5S82, D5S299, D5S346, IRF-1 の 4 loci のマイクロサテライト解析を、また DNA ploidy については実体顕微鏡下に組織を採取し、腫瘍細胞核約 300 個及び対照として正常リンパ球の核 50 個について蛍光 cytophotometer を用いて解析を行った。</p> <p><結果></p> <p>粘液形質については、完全腸型形質腺腫が 15 例中 12 例みられ 80%を占めた。残りの 3 例は腸型優位胃腸混合形質腺腫で、MUC6 陽性、MUC5AC 陰性であった。MUC6 陽性細胞には、MUC2 や CD10, Cdx2 にも陽性であるものが含まれた。</p>			

(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。

(続 紙)

DNA ploidy解析では15症例すべてでdiploid DNAであり polyploid cell、aneuploid cellは認めなかった。5q-LOH解析では15例中7例に少なくとも1 locusでLOHが認められた。4例でD5S346に、3例でD5S82にLOHを認め、D5S299およびIRF-1についてはそれぞれ1例でLOHを認めるのみであった。6例では1 locusのみでLOHが検出され、これら全てが完全腸型形質を呈した。一方、残りの1例では3 lociにLOHが検出され、MUC6陽性の腸型優位胃腸混合形質を呈した。

<考察>

ウィーン分類カテゴリー3に相当する胃の低異型度腺腫は完全腸型を呈し、胃型形質を発現する腺癌とは明らかに粘液形質の観点で異なる病変であることが分かった。

5q-LOH解析では、胃の低異型度腺腫の50%にLOHを認めたが、この中に共通するlociの変化はみられなかった。胃の粘膜内腺癌についての検討では、5q-LOHは完全腸型腺癌のみで検出され、胃型形質を有する腺癌では検出されないと報告されている。また、胃粘膜内腺癌の粘液形質については、約90%で胃型形質を発現したことも報告されている。これらのことから、5q-LOHが検出される完全腸型腺腫が、胃粘膜内腺癌に進展する可能性が低いことが示唆される。

今回の5q-LOH解析では複数lociにLOHを検出したのは1例のみであったが、それらはAPC遺伝子を挟んでいた。胃の未分化癌に対するTP53遺伝子近傍マイクロサテライト解析についての検討では、TP53遺伝子変異を確認した症例で、同遺伝子を挟んだ2 loci以上にLOHが検出されていることから、APC遺伝子に変異が存在する可能性が示唆される。また、D5S346はAPC遺伝子に最も近いlocusでありAPC遺伝子の変異と関連する可能性が最も高く、4例でここにLOHを検出した。これらのLOHもAPC遺伝子の変異を示唆すると仮定すると、20%の胃低異型度腺腫にAPC遺伝子変異が存在したこととなり、約25%の胃腺腫にAPC遺伝子変異がみられたと既に他施設から報告されている結果ともほぼ一致する。

胃の粘膜内腺癌の約61%がaneuploid DNAであるが、低異型度腺腫のDNA ploidy解析では全ての症例がDNA diploidであることがわかり、染色体の数および構造に大きな変化が起こっていないことが示唆された。

<結論>

粘液形質、5q-LOH解析、ploidy解析から、ウィーン分類カテゴリー3に相当する胃の低異型度腺腫が胃腺癌に進行する可能性が低いことが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	570	氏名	田中 愛子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>申請者はウィーン分類カテゴリー 3 に相当する胃低異型度腺腫について、粘液形質、DNA ploidy pattern、5 番染色体長腕 APC 遺伝子近傍マイクロサテライトの loss of heterozygosity (LOH) を解析し、その特性と腺癌への進展の可能性について検討した。粘液形質解析では、低異型度腺腫の 80% が完全腸型形質で、DNA ploidy 解析は全例 diploid pattern で染色体の数および構造上変化がない事が示唆された。5q-LOH 解析ではその 46.7% に LOH を認めた。一方、粘膜内分化型腺癌では 80% 以上が胃型形質で、LOH 陽性は 17.6% のみであった。何れの結果からも、胃ではウィーン分類カテゴリー 3 に相当する低異型度腺腫と腺癌との関連は低く、adenoma-adenocarcinoma sequence は主たる発癌経路ではないと考えられた。</p> <p>本研究は胃の腫瘍性病変の診断と治療の一助となり、申請者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものである。</p>			
(平成 20 年 2 月 8 日)			