氏名・（本籍）	九　嶋　亮　治（京都府）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士第148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5年12月17日
学位論文題目	Charateristics of human gastric cancer tissues and their alteration with tumor progression （ヒト胃癌組織の特性と進展に伴うその変化に関する研究） 1) Histogensis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach （胃型腺癌の組織発生と特性について） 2) Association between expression of sialosyl-Tn antigen and intestinalization of gastric carcinomas （胃癌のシアロシルTn抗原発現と腸型化との関連について）
審査委員	主査　教授　挾間章忠 副査　教授　小玉正智 副査　教授　服部隆則

論文内容要旨

［目　的］

胃癌は組織発生の観点から2大別されている。Laurenは腸型の形質を示す癌とびまん性に浸潤発育する癌に大別し、それぞれをintestinal-type（腸型）、diffuse-type（ビマン型）と呼んだ。腺癌の多くは前者に属する。腸型が全体の53%、ビマン型が33%とされているが、残りは特に分類されていない。一方、中村と菅野は胃癌をその腺管形成能から分化型（腺）癌と未分化型癌に分類した。これらはLaurenの分類に対応している。彼らは微小癌の背景粘膜の検索から、分化型癌の発生には腸上皮化生が強く関連しており癌細胞自身も腸型の形質を示し、後者は腸上皮化生のない胃固有粘膜から発生すると考えた。これらの分類が広く用いられてきたが、胃に腸型以外の腺癌が存在しない点が問題であり、また腸上皮化生のない胃固有粘膜に発生する癌はすべてdiffuse-typeなのかということが疑問であった。最近の粘液組織化学の進歩により分化型癌の中にも胃型の形質を持つ「胃型腺癌」が注目されるようになり、胃粘膜内癌を対象として臨床病理学的、組織化学的にまたras遺伝子異常の点から、胃型腺癌の特性を明らかにするのが研究１の目的である。また糖鎖抗原の一つであるsialosyl Tn-antigen（STN）に注目し、胃粘膜および癌組織でのその発現の意義を調べ、研究１で明らかにした胃癌組織の特性が癌の進展に伴ってどの様に変化するのかを明らかにするのが研究２の目的である。

［方　法］

研究１では1988年から92年までに検索した切除された粘膜内癌（m癌）65例と86年から92年までに内視鏡的に得られた過形成性ポリープに発生したと判定できるポリープ癌（HP癌）14例を対象とした。研究２では進行癌も含め88年から93年までに検索した137例の切除胃癌を対象とした。(1)病理組

織学的検討：癌を腺管形成傾向に基づいて分化型癌と未分化型癌に分類した。m癌は癌周囲粘膜の腸上皮化生の程度を4段階に分類した。(2)粘液組織化学的分類：表層腺窩上皮に特異的なgalactose-oxidase Schiff染色（GOS）、幽門腺細胞に特異的なconcanavalin Aを用いたIII型粘液染色（CPS III）とhigh iron diamine-alcian blue染色（HID-AB）の結果に従って、m癌とHP癌を（a）胃型、（b）腸型、（c）混合型に分類した。(3)電子顕微鏡による観察。(4)免疫組織化学：（a）m癌とHP癌について抗proliferatiug cell nuclear antigen（PCNA）抗体を、（b）また研究２で対象とした137例については抗STN抗体を用いて免疫染色を施行した。(5)m癌とHP癌について癌部よりDNAを抽出しPCR法によりK-ras遺伝子のcodon12を含む領域を増幅しdot blot法により点突然変異を検索した。

［結　果］

研究１：m癌65例中43例が分化型癌で、うち10例（23.2％）が胃型腺癌、13例（30.2％）が腸型腺癌、20例が混合型腺癌（46.5％）であった。残りの22例は未分化型癌で粘液は全例胃型であった。HP癌14例中11例（78.6％）が胃型腺癌で、他の2例は混合型、1例は腸型腺癌であった。発生部位は、HP癌は胃上部から大弯沿いに多い傾向にあったが、m癌の分化型癌の各組織型間で違いはみられなかった。発生年令は未分化型癌が他の組織型より低かった。肉眼的には胃型腺癌は隆起型主体の症例が多く、組織学的には腺窩上皮類似の細胞が乳頭状に増生しているものが多かった。胃型腺癌の周囲粘膜の腸上皮化生の程度は他の分化型癌に比べて低く、癌のある過形成性ポリープ内に腸上皮化生はほとんどみられなかった。胃型腺癌では他の分化型癌と比べてPCNA陽性細胞が局在する傾向にあり、その陽性率も低かった。K-ras遺伝子の点突然変異はm癌の胃型腺癌9例中1例に、腸型腺癌では10例中2例にみられたが、未分化型癌と混合型腺癌では見られなかった。

研究２：非腫瘍部の胃粘膜ではSTNは健常部にはみられないが、腸上皮化生腺管の全ての杯細胞と多くの吸収上皮とパネート細胞に発現していた。m癌では未分化型癌（全例胃型）20例中8例、分化型癌では胃型、腸型、混合型癌でそれぞれ12例中3例、17例中11例、22例中11例で発現していた。腸型腺癌と混合型腺癌におけるSTN発現の程度は胃型腺癌や未分化型癌より有意に高かった。STN発現はm癌では71例中33例（46％）、sm癌では37例中26例（70％）、進行癌では29例中28例（97％）でみられ、発現頻度は癌の深達度が進むにつれて有意に高くなった。その発現の程度も癌の深達度が進むにつれて有意に強くなった。

［結論と考察］

研究１では組織学的、粘液組織化学的に、またPCNA免疫組織化学的に胃固有粘膜に類似した分化と増殖のパターンを示す胃型の分化型癌が粘膜内癌の段階で約20％ほどの割合で存在することが明らかとなった。従来より腸上皮化生が発生しにくいことが証明されている過形成性ポリープに発生する癌はほとんどがこの胃型腺癌であり、高年者の胃下部においても腸上皮化生の程度が乏しい粘膜に胃型腺癌が発生しうることが示唆された。ras遺伝子の異常からみると胃型腺癌の一部が腸型腺癌と共通することが示された。研究２ではSTNの発現は胃粘膜上皮の腸上皮化生のマーカーとなることが示され、胃型の癌細胞がその進展に伴って腸型の形質を獲得していくことが明らかにされた。このことは腸型の進行癌は発生の段階で必ずしも腸型でないことを意味している。

学位論文審査の結果の要旨

胃癌は胃型と腸型の二つに大別されるが、従来、分化型腺癌は腸上皮化生に関連して発生する「腸型」とされてきた。最近、分化型腺癌の中に胃型の形質を持つ「胃型腺癌」が存在することが注目されるようになった。本研究では、まず粘膜内癌を粘液組織化学的特性およびras遺伝子の異常について調べ、胃型腺癌の組織発生および特性を明らかにしようとしたものであり、また糖鎖抗原の一種であるsialosyl Tn-antigen(STN) をマーカーとして胃癌の進展に伴う形質発現の変化を検討したものである。

1) 粘膜内癌では分化型癌のうち約20％がgalactose oxidase-SchiffとconcanavalinAを用いたIII型粘液染色陽性で、超微形態的に正常胃腺窩細胞に類似しており胃型腺癌と判定された。約30％は腸型腺癌で他は胃型と腸型の混合型であった。また、過形成性ポリープに発生した癌のうち約80％が胃型腺癌であった。胃型腺癌の周囲粘膜の腸上皮化生の程度は他の組織型に比べ乏しく、これは胃固有粘膜から発生するものと考えられた。2) 一方、腸型腺癌で20％、胃型腺癌で10％の割合でras遺伝子の点突然変異が確認され、両者は共通の遺伝子レベルの背景をもっている可能性が示唆された。3) STNは非癌部腸上皮化生腺管では100％陽性であった。粘膜内癌では、STNの発現は腸型腺癌と混合型腺癌において胃型腺癌よりも有意に強かった。また、STNの発現は胃癌の深達度が進むにつれて有意に強くなり、胃癌組織はその進展に伴って腸型の形質を獲得していくことが示された。

本研究は、(1)胃型腺癌について初めて系統的に研究し、その特性と組織発生を明らかにし、(2)胃癌細胞が進展に伴って腸型化することを示したもので、胃癌の組織発生に関する新しい重要な情報を提供したものであり、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認められる。