

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790251
 研究課題名（和文） 早期胃癌に対する内視鏡治療の組織学的適応基準の最適化を目指した病理組織学的解析
 研究課題名（英文） Histopathologic analysis of early gastric cancer to establish better criteria for endoscopic treatment.
 研究代表者
 牛久 哲男（USHIKU TETSUO）
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：60376415

研究成果の概要：現在の早期胃癌に対する内視鏡治療はリンパ節転移リスクの少ない分化型癌を主な対象としているが、Glypican3 を発現する胃癌は分化型が多いもののリンパ節転移リスクが高いなどの特徴を有する高悪性度胃癌であることを示し、適応には慎重な判断が必要であると考えられた。一方 Epstein-Barr Virus 関連胃癌は未分化型が多いがリンパ節転移リスクは極めて低く、内視鏡治療に適していることを示した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：早期胃癌、内視鏡治療、Glypican 3, Epstein-Barr ウイルス

1. 研究開始当初の背景

内視鏡技術、特に ESD の開発と普及により早期胃癌に対する内視鏡治療適応の拡大が進められていたが、適切な基準の設定が重要であった。深達度（潰瘍の有無）、大きさ、組織型で適応が決定されるが、組織型については分化型と未分化型の単純な 2 分類で議論されていた。しかしながら胃癌は多彩な癌であり、組織型についてはより最適な基準を設定することが重要な課題であった。

2. 研究の目的

多彩な胃癌のなかから特徴的な subgroup を見出し、それぞれのリンパ節転移リスク、内

視鏡治療適応の是非を明らかにする。特に、転移しやすい分化型癌、転移しにくい未分化癌を抽出可能なバイオマーカーを見出すことを目指す。

3. 研究の方法

約千例の胃癌切除検体の病理検体を用いて、形態的、免疫組織化学的手法などを用いて、リンパ節転移リスクをはじめとした内視鏡治療に関連する臨床病理学的因子との関係を解析した。

胃癌組織や臨床病理所見の review、胃癌細胞株や臨床材料から得られた遺伝子発現解析結果などから、リンパ節転移のリスク予測に

関与する可能性のある因子として 1)Glypican3 (GPC3)の発現、2)Epstein-Barr virus(EBV)感染に注目した。

1)では胃癌 926 症例について、GPC3、および GPC3 と制御機構や発現パターンに共通性がみられ、高悪性度胃癌のマーカースとして知られている AFP の発現を免疫組織化学的に解析し、臨床病理所見との関連を詳細に検討した。

2)では、1990 年以降の早期胃癌から EBV 感染を高感度に検出可能な EBER - in situ hybridization を用いて 81 病変抽出し、EBV 陰性例と臨床病理像を詳細に比較・検討した。

4 . 研究成果

(1) Glypican3(GPC3)は肝癌マーカーとして注目された新規腫瘍マーカーであるが、胃癌においては 11%に高発現し、AFP 産生胃癌などの高悪性度胃癌を含有する特徴的な胃癌の一群を形成していることを明らかにした(図 1)。組織学的には分化型胃癌が多いが、リンパ節転移の頻度が高く、内視鏡治療には向かない可能性がある。GPC3 は血清マーカー、免疫療法のターゲットとして有用で、現在肝癌患者の臨床試験に入り、将来的には胃癌での応用も期待される。

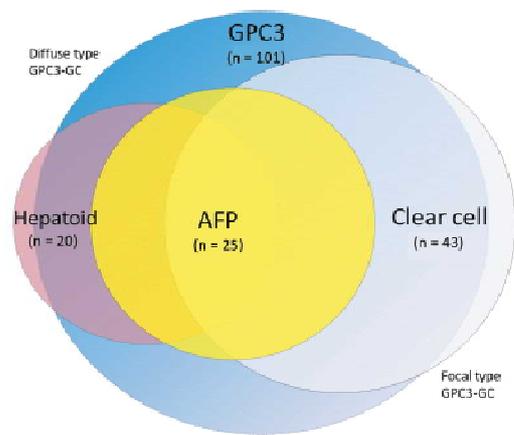


図 1 GPC3 陽性胃癌と AFP 産生胃癌、Hepatoid 胃癌、Clear cell type 胃癌の関係

(2) Epstein -Barr ウイルス (EBV) 関連胃癌は極めて特徴的な胃癌で、胃の近位側に発生することが特徴で、年齢は未分化癌と同様に分化型癌と比較してやや若年に発生する傾向がある一方、未分化型よりも男性優位の傾向が強い。また多発例の頻度が 31%と高い結果であった。組織学的には未分化型が多いものの、リンパ管侵襲、脈管侵襲はリンパ節転移の重要なリスクファクターであるが、分化型癌、未分化型癌のいずれと比較しても低頻度であり、sm 浸潤癌では有意な差が認められた。(表 1)

	EBV+	EBV-		p値 (vs EBV+)	
		分化型	未分化型	分化型	未分化型
患者数 (病変数)	70 (81)	555 (586)	170 (178)		
年齢 (range)	61 (37-78)	68 (33-90)	61 (30-84)	<0.0001	0.8263
性別 (%)				0.8709	0.0082
Female	12 (17)	105 (19)	58 (34)		
Male	58 (83)	450 (81)	112 (66%)		
腫瘍径 (mm, range)	27 (1-76)	24 (1-100)	35 (3-130)	0.2306	0.0047
多発例 (%)	22/70 (31)	46/555 (8)	10/170 (6)	<0.0001	<0.0001
リンパ管侵襲陽性 (%)					
m癌	0/34 (0)	2/406 (0.5)	0/108 (0)	>0.9999	>0.9999
sm癌	2/47 (4%)	58/180 (32)	18/70 (26)	<0.0001	0.0023
静脈侵襲陽性 (%)					
m癌	0/34 (0)	0/406 (0)	0/108 (0)	>0.9999	>0.9999
sm癌	7/47 (15)	58/180 (32)	23/70 (33)	0.019	0.0325

表 1 EBV 関連胃癌 (EBV+) と非関連胃癌 (EBV -) の臨床病理所見の比較

リンパ節転移については、粘膜内癌 (m癌) では EBV 関連胃癌で転移陽性例は一例も存在しなかった。統計学的有意差は見られないものの、分化型および未分化型胃癌より低い頻度であった。粘膜下層浸潤癌 (sm癌) においては、EBV 関連胃癌のリンパ節転移頻度は 4.4% (2/45) であり、分化型癌の 17.0%、未分化型癌の 19.0% に対して有意に低頻度であった (表 2)

	EBV関連胃癌 (n=73)	分化型 (n=2924)	未分化型 (n=2341)	p値 (vs EBV+)	
				分化型	未分化型
m癌	0/28 (0)	7/1647 (0.4)	58/1369 (4.2)	>0.9999	0.6269
sm癌	2/45 (4.4%)	217/1277 (17.0)	185/972 (19.0)	0.0234	0.0097

表 2 . EBV 関連胃癌と分化型胃癌および未分化型胃癌とのリンパ節転移頻度の比較

また、転移陽性であった EBV 関連早期胃癌の 2 例は、75mm 大、sm 浸潤距離 2mm の病変、および 25mm 大、sm 浸潤距離 7mm の病変であり、いずれも筋層と接して固定していた。臨床的には内視鏡像で進行癌を思わせる病変であった。

以上の結果より、EBV 関連胃癌は内視鏡的治療の適応となり得るような sm1 (sm 浸潤距離 500 μm) 程度までの病変であれば、リンパ節転移の可能性は極めて低いと考えられた。分化型、未分化型での 2 分類ではリンパ節転移リスクの高い未分化癌に EBV 関連胃癌が分類されることが少ないが、EBV 関連胃癌はリンパ節転移リスクの低いグループとして少なくとも分化型癌と同様の扱いをするのが妥当と考えられた。

5 . 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Tetsuo Ushiku, et.al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: Distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. Cancer Sci 2009;100:626-632. 査読有

牛久哲男、他 2 名. 特殊な成り立ちの早期胃癌 1) Epstein-Barr virus 関連胃癌 胃と腸、2009;44: 査読無

〔学会発表〕(計 3 件)

牛久哲男 Epstein-Barr ウイルス関連早期胃癌の特徴と内視鏡治療適応の検討、第 98 回日本病理学会総会 2009 年 5 月 1 日 京都

牛久哲男 . Glypican3 を発現する胃癌の臨床病理学的特徴 第 5 回日本消化管学会総会 2009 年 2 月 12 日 東京

牛久哲男 . 胃癌における Glypican 3 発現の意義および AFP 産生胃癌との関連 第 80 回日本胃癌学会総会 2008 年 2 月 12 日 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

牛久 哲男 (USHIKU TETSUO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60376415

(2)研究分担者

(3)連携研究者