

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460431

研究課題名(和文) バレット食道のテロメア長測定：日米欧のバレット食道の定義統一のために

研究課題名(英文) Telomere measurement of Barrett's esophagus using Q-FISH method

研究代表者

相田 順子 (AIDA, Junko)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・専門副部長

研究者番号：80425678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：欧米ではバレット腺癌(BC)は腸型上皮(I型)から発生すると考え、バレット食道の定義にI型を必須としているが、組織発生の見地からは疑問がある。癌の周囲上皮では染色体不安定性が高い。BCの内視鏡切除標本上でテロメア長を計測し噴門型(C型)・I型の染色体不安定性を比較した。BC周囲のC型上皮とI型上皮はいずれもBCよりテロメア長が長かったが、C型とI型では差が無かった。癌の発生部位や粘液型が異なっても、いずれも周囲のC型とI型では差が無かった。以上よりC型とI型では発癌危険性に差は見られず、バレット食道の定義で腸型上皮に限定する必要はない。いずれの上皮でもフォローすべきと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In Western countries, Barrett's esophagus (BE) is defined as columnar-lined esophagus with intestinal metaplasia (IM), because of its risk of cancer development. But, our previous studies have demonstrated a close relationship between Barrett's carcinoma (BC) and cardiac-type (CT) mucosa. We have revealed excessive telomere shortening with chromosomal instability in precancerous lesions. In the present study, we estimated telomere lengths (TL) in IM, CT, and BC, and compared their chromosomal instabilities. In EMR samples, we measured TL using our original quantitative-FISH method. IM and CT had longer telomeres than BC, but there was no significant difference in TL between IM and CT, in spite of cancer location or mucin type. Our findings suggest that chromosomal instability due to telomere shortening is not peculiar to IM, and do not support the contention that IM is a particular risk factor for cancer. Therefore, we consider that BE should be regarded as CLE with/without IM.

研究分野：人体病理学、口腔病理学、消化管病理学、分子病理学

キーワード：バレット食道 バレット腺癌 テロメア 染色体不安定性 Q-FISH

1. 研究開始当初の背景

近年白人男性ではバレット腺癌が著明に増加し、欧米では食道癌の過半数を占めている。その発生母地であるバレット食道はバレット腺癌の前癌病変としてともに注目されている。最近では本邦でもこれらの疾患が増加傾向にあり、関心が高まってきている。

英国を除く欧米では、バレット腺癌は腸型粘膜から発生するとされており、前駆病変としてのバレット食道の定義には腸上皮化生が必須である。しかし、最近我々の行ったバレット腺癌の組織発生論文(Hum Pathol 2009; 40:65-74)等から、噴門型粘膜からもバレット腺癌が好発することが指摘されてきた。米国において定義の見直しがなされ、解釈や運用方法に変更がなされつつある。しかしながら定義の変更には至っていない。

2. 研究の目的

我々はこれまでのテロメア研究により癌の発生母地におけるテロメア短縮と染色体不安定性を証明してきた。バレット食道腺癌摘出標本のパラフィン切片を用いて腸型粘膜と噴門型粘膜のテロメア解析を行い、噴門型粘膜の染色体不安定性が腸上皮化生粘膜と変わらないことを証明したいと考えた。噴門腺癌の染色体不安定性が腸上皮化生粘膜と同様であれば、我々が組織発生的根拠から主張してきた”バレット食道の定義に腸上皮化生粘膜の限定は必要ない”ことの裏付けとして、日欧のバレット食道の定義の統一に寄与することができると考えた。以上を目的として本研究に着手した。

3. 研究の方法

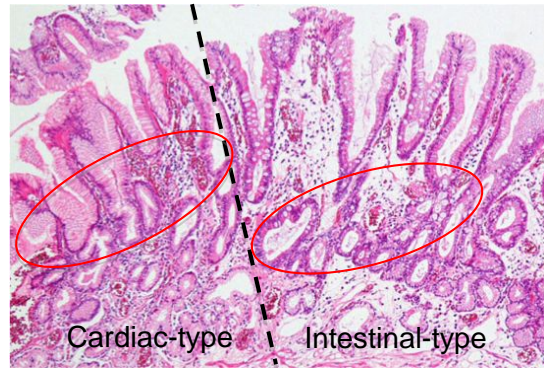
ドイツ・バイロイト病院病理科 Vieth 教授により供与された粘膜切除(EMR)組織ブロック(300例分、約3300個)からHE標本を作製し、検体内に変性のない噴門腺粘膜と腸型粘膜を認める症例を選別する。当初は噴門型のみ、腸型のみ症例も解析の予定であったが、ほとんどの症例で噴門型粘膜と腸型粘膜が混在しており、双方を認めるもの、かつ双方が変性がなく解析可能であるものに限って解析を行った。

また、同時に腺癌のテロメア長と粘液憩室についても免疫組織科学的に解析を行い、癌周囲の噴門型、腸型上皮との関連性についても検討を行った。

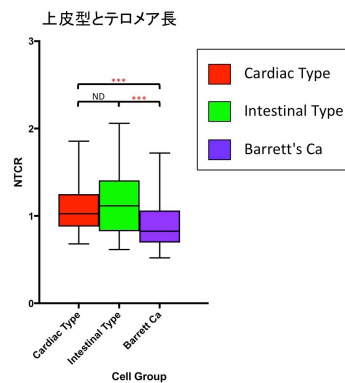
4. 研究成果

人工変化が少なく、解析に要する上皮が噴門型、腸型いずれも十分認められる症例を選別、FISHにより標本の状態などにより解析の困難な症例を外し、結果的に50例の解析を行った。なお、解析はいずれも増殖帯の細胞を解析した(図1)。噴門型上皮、腸型上皮、バレット腺癌の三者のテロメア長を計測し、比較したところ、噴門型、腸型とも癌よりテロメアは長かったが、噴門型と腸型との差は

無かった(図2)。(図1)

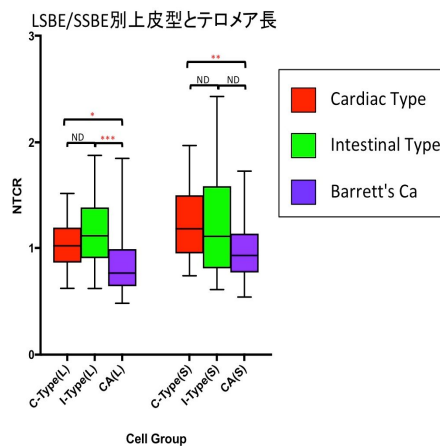


(図2)



癌の発生部位による差を検討したところ、全体的に Short-segment Barrett's esophagus (SSBE)の方が Long-segment Barrett's esophagus (LSBE)よりもテロメアの長い傾向を示し、特に噴門型上皮と癌はLSBEで短い傾向が見られたが有意差はなかった。癌と正常上皮では、LSBEでは噴門型・腸型いずれも癌より有意に長いテロメアを有していたがSSBEでは噴門型のみ有意差が見られた(図3)。

(図3)



癌の粘液型による差を検討したところ、癌が胃型形質の粘液を産生する症例のみで噴門型と胃型の上皮と癌との間に有意差が見られた(図4)。



泉山 七生貴 (IZUMIYAMA Naotaka)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・助手  
研究者番号： 1 0 1 5 8 7 5 1

仲村 賢一 (NAKAMURA Ken-ichi)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員  
研究者番号： 6 0 1 5 9 0 6 9

田久保 海誉 (TAKUBO Kaiyo)  
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員  
研究者番号： 0 0 1 5 4 9 5 6