

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590664

研究課題名(和文)胃粘膜の表現型を示す腺癌(胃型腺癌)とその前癌病変の臨床病理学的診断法の開発

研究課題名(英文)Clinicopathological study on adenocarcinoma of gastric phenotype and its precursor lesion

研究代表者

太田 浩良(OTA, Hiroyoshi)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：50273107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌の前癌病変とされる膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)を免疫組織化学的表現型に基づいて分類し、その臨床的・病理組織学的特徴を解析した。特に、胃型と腸型のIPMNの比較を中心に解析を行った。33症例のIPMN手術切除材料を対象として、消化管上皮に発現するマーカーの免疫染色を行った。IPMNは胃型(n=17)、腸型(n=8)、胃腸混合型(衝突型=7、混成型=1)に亜分類された。胃型IPMNは胃幽門粘膜上皮の形質を呈し、一方、腸型IPMNは近位小腸(十二指腸)上皮の形質を呈しており、両者は組織発生が異なると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) are mucin-producing neoplasms of the main and/or branch pancreatic ducts. To assess differences between various IPMN subtypes, immunohistochemical markers of gastrointestinal cells were evaluated in 33 surgically treated IPMNs. IPMNs were classified into gastric (n=17), intestinal (n=8) and mixed gastric and intestinal type (collision=7, composite=1). No differences in age or sex were observed among these types. Gastric pyloric and small intestinal differentiation are characteristic of gastric and intestinal type IPMN, respectively, and these two IPMN types may have distinct pathogenesis.

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：膵管内乳頭粘液性腫瘍 膵腫瘍 粘液

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、腺癌の表現型に着目した一連の研究から、胃ムチンが胃癌(Fujimori et al, Hum Pathol 1995)のみならず、膵癌およびその前癌病変(Ota et al, Am J Clin Pathol, 2001)、杯細胞型肺胞上皮癌(以下胃型肺癌)(Honda et al, Am J Clin Pathol 1998, Ota et al, Am J Clin Pathol, 2001)、子宮頸部悪性腺腫およびその前癌病変(Ishi et al, Cancer Cytopathol, 1999; Ota et al, Am J Clin Pathol, 2010, in press)、大腸鋸歯状病変(Mochizuka et al, Histochem Cell Biol, 2007)などに発現し、いずれも胃幽門粘膜の表現型を基盤に種々の割合に腸粘膜の表現型の混在を認める病変であることを明らかにしてきた。申請者らは胃・腸粘膜の形質を発現する一群の腺癌の存在を推定している。

2. 研究の目的

胃・腸型の表現型を呈する腺癌(胃・腸型腺癌)およびその前癌病変について、客観的な病理診断マーカーの探索、病理診断基準の確立と臨床検査法を開発し、これらの疾患の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

信州大学医学部附属病院およびその関連施設での33症例の膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)手術切除材料のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用い、消化管上皮細胞の特異マーカーの発現を免疫組織化学的に検討した。検討に用いたマーカーは胃表層粘液細胞マーカー(MUC5AC)、胃腺粘液細胞マーカー(MUC6、GlcNAc 1-4Gal R)、胃幽門粘膜および十二指腸上皮細胞マーカー(PDX1)、腸上皮マーカー(MUC2、CDX2)、小腸上皮マーカー(CPS1)、大腸上皮マーカー(SATB2)である。

また、IPMNの免疫表現型の亜型について、以下の6項目について比較検討した。病変の主座(主膵管型か分枝膵管型か)、膵管内結節の有無、幽門腺様構造の有無、背景膵実質における萎縮の有無、組織学的異型度、浸潤癌合併の有無)。

4. 研究成果

(1) MUC2の発現により、IPMNは胃型(n=17)、腸型(n=8)、胃腸混合型(衝突型=7、混成型=1)に亜分類された。亜型間に年齢および性別に違いはなかった。病理組織学的には、胃型IPMNは胃腺窩上皮に類似した上皮より構成された乳頭構造を呈し、深部に幽門腺様構造を有しているか、平坦な病変を形成していた。腸型IPMNは杯細胞より構成され、幽門腺様構造を欠いた絨毛構造を呈しているか、低乳頭状病変を形成していた。胃腸混合型IPMNは、胃型IPMNと腸型IPMNが境界をなして存在する衝突型(7例)と両方が境界不明瞭に混在している混成型(1例)が認められた。

(2) 臨床・病理学的事項の比較検討(病変の主座(主膵管型か分枝膵管型か)、膵管内結節の有無、幽門腺様構造の有無、背景膵実質における萎縮の有無、組織学的異型度、浸潤癌合併の有無)

胃型IPMNと腸型IPMNにおいて有意差がみられたのは であった。従来の報告と同様、胃型IPMNは分枝膵管に多く、幽門腺様構造を有し、背景膵実質の萎縮は見られず、低異型度病変主体であった。一方、腸型IPMNは主膵管に多く、幽門腺様構造は見られず、背景膵実質の萎縮を伴い、高異型度病変主体であった。胃型IPMNと胃腸混合型IPMNはどの項目においても有意差は見られなかった。

腸型IPMNと胃腸混合型IPMNにおいて有意差がみられたのは、 であった(表1)。

表1 IPMN 亜型の臨床病理学的比較

	胃型	腸型	胃腸混合型
症例数	17	8	8
年齢			
範囲	46-81	58-77	56-72
平均±標準誤差	69.2±2.1	66.4±2.5	64.8±2.5
性別(%)			
男性	11(64.7)	4(50.0)	7(87.5)
女性	6(35.3)	4(50.0)	1(12.5)
病変の主座 ^{a, *} , 症例数(%)			
主腸管	3(17.6)	5(62.5)	0(0)
分枝腸管	14(82.4)	3(37.5)	8(100)
腸管内結節状病変, 症例数(%)	5(29.4)	4(50.0)	3(37.5)
幽門腺様構造 ^{##, **} , 症例数(%)	17(100)	0(0)	7(87.5)
腺萎縮 ^{##, **} , no. (%)	1(5.9)	5(62.5)	0(0)
組織グレード ^{##, **} , 症例数(%)			
低グレード	15(88.2)	1(12.5)	7(87.5)
高グレード	2(11.8)	7(87.5)	1(12.5)
浸潤癌の存在, 症例数(%)	1(5.9)	1(12.5)	1(12.5)

(胃型 vs 腸型: ^a P<0.05, ^{##} P<0.01; 腸型 vs 胃腸混合型: * P<0.05; ** P<0.01)

(3) 免疫組織化学的検討

MUC5AC と PDX1 はすべての IPMN に発現が見られた。MUC6 は胃型および胃腸混合型が腸型に比べ有意に発現していた。GlcNAc 1 4Gal R は胃型および胃腸混合型にのみ発現が見られた。MUC2 と CDX2 は腸型が胃型や胃腸混合型に比べ有意に発現していた。CPS1 は腸型が胃型に比べ有意に発現していたが、腸型と胃腸混合型に有意差はなかった。SATB2 の発現はみられなかった(表2)。

(4) 胃型 IPMN は胃腺粘液細胞マーカー (MUC6 および GlcNAc 1 4Gal R) と胃幽門粘膜・十二指腸上皮細胞マーカー (PDX1) を発現しているが、腸上皮マーカー (MUC2 および CDX2) はほとんど発現していないことから胃幽門粘膜上皮の形質を有していると考えられた。腸型 IPMN は腸上皮マーカー (MUC2 および CDX2) と小腸上皮マーカー (CPS1) を発現しているが、大腸上皮マーカー (SATB2) と GlcNAc 1 4Gal R は発現していないことから、小腸粘膜上皮の形質を有していると考えられた。更に、腸型 IPMN には PDX1 が発現していることから、腸型 IPMN は近位小腸 (十二指腸) 上皮の形質を有していると考えられた。

表2 IPMN の免疫組織化学結果

IPMN(免疫表型)	表型マーカー					
	胃表層粘液細胞	胃腺粘液細胞	幽門上皮・十二指腸上皮	腸杯細胞	腸上皮	小腸上皮
	MUC5AC	MUC6	GlcNAc1→4Galβ→R	PDX1	MUC2	SATB2
胃型 (n=17)	17(100)/3(3.3) [#]	17(100)/3(3.3) ^{##}	17(100)/3(2.3) ^{##}	17(100)/3(3.3)	6(35.3)/0(0.1) ^{##, **}	0(0)/0(0.0)
腸型 (n=8)	8(100)/3(3.3)	7(87.5)/1(12.5) [†]	0(0)/0(0.0) [†]	8(100)/3(3.3) [†]	8(100)/3(2.75.3) [†]	0(0)/0(0.0)
胃腸混合型 (n=8)	8(100)/3(3.3)	8(100)/3(2.75.3)	8(100)/2.5(2.3)	8(100)/3(2.75.3)	8(100)/2(2.2)	0(0)/0(0.0)

GlcNAc1→4Galβ→R, N-acetylglucosaminyl→4galactosyl→R; PDX1, pancreaticoduodenal homeobox 1; CDX2, caudal homeobox 2; CPS1, carbamoyl phosphate synthetase 1; SATB2, special AT-rich sequence-binding protein 2.
^a Data are presented as frequency (percentage) of positive specimens/median score (interquartile range).
 Scores for staining were analyzed by the Mann-Whitney U-test
 (胃型 vs 腸型: # P<0.05, ## P<0.01; 胃型 vs 胃腸混合型: * P<0.05, ** P<0.01; 腸型 vs 胃腸混合型: † P<0.05, ‡ P<0.01)

(5) 胃型 IPMN と腸型 IPMN の関係については、前者が後者に転換するという仮説と、それぞれが別発生であるという仮説がある。今回の検討では、胃型と腸型において、1) 年齢の差が認められないこと、2) 病変の主座が違うこと、3) 胃腸混合型においては衝突型が多いこと、4) GlcNAc 1 4Gal R の発現が腸型では確認できないこと、から両者は組織発生が異なると考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Mikiko Kobayashi, Yasunari Fujinaga and Hiroyoshi Ota. Reappraisal of the Immunophenotype of Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs)- Gastric Pyloric and Small Intestinal Immunophenotype Expression in Gastric and Intestinal Type IPMNs-. Acta Histochem Cytochem. 査読有. 47 (2): 2014, 45-57
DOI: 10.1267/ahc.13027

Mai Iwaya, Takeshi Uehara, Akihiko Yoshizawa, Yukihiro Kobayashi, Masanobu Momose, Takayuki Honda, and Hiroyoshi Ota. A Case of Primary Signet-Ring Cell/Histiocytoid Carcinoma of the Eyelid: Immunohistochemical Comparison With the Normal Sweat Gland and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 査読有. 34: 2012, e139-e145
DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182590ec1.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

太田 浩良(OTA, Hiroyoshi)
信州大学・医学部・教授
研究者番号：5 0 2 7 3 1 0 7

(2)研究分担者

奥村 伸生(OKUMURA, Nobuo)
信州大学・医学部・教授
研究者番号：6 0 2 5 2 1 1 0

本田 孝行(HONDA, Takayuki)
信州大学・医学部・教授
研究者番号：8 0 2 3 8 8 1 5