

氏名	たけもと ひろき 竹本 大樹
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第466号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Mismatch Repair Deficiency in Patients with Double Primary Cancer of the Colorectum and Stomach (結腸・直腸癌と胃癌の重複癌患者におけるミスマッチ修復機構の欠損)
学位論文審査委員	(主査) 貝原 信明 (副査) 井藤 久雄 村脇 和義

学位論文の内容の要旨

近年、hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) に代表されるように microsatellite instability (MSI) が発癌に関係していることが報告されている。HNPCC の臨床的特徴の1つに、胃、尿路系、子宮内膜などを発生母地とした多臓器重複癌が多いことが挙げられ、HNPCC 患者の follow up における重要課題になっている。今回我々は、大腸と胃に同時性あるいは異時性に重複癌を発生した症例について、癌組織における mismatch repair (MMR) 遺伝子蛋白発現の有無を免疫組織学的に検出し、mismatch repair 機構と大腸と胃の重複癌発生との関係について検討した。

方法

1990 年から 1996 年の 6 年間に鳥取大学第 1 外科で根治手術を施行した、大腸と胃の同時性あるいは異時性重複癌 15 症例を重複癌群として検索に供した。また、同時期に根治手術を施行し、2001 年 12 月までに、その他の悪性疾患に罹患しなかった大腸癌 155 症例を対照群とした。HNPCC および家族性大腸腺腫症は除外した。MMR 蛋白の発現は、抗 MLH1 および抗 MSH2 モノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検出した。同一切片の腫瘍部位に近接した正常部位を陽性コントロールとし、腫瘍部の核染色の有無を検討した。正常部位で陽性で、腫瘍部で陰性例を MMR deficiency (+) と判断した。

結果

重複癌群 15 症例の内訳は、同時性 5 例、異時性 10 例 (初発癌が大腸癌であったもの 2 例、胃癌であったもの 8 例)。MMR deficiency (+) 大腸癌の割合は、対照群と比較して重複癌群で有意に多かった [32/155 (20.6%) vs. 7/15 (46.5%)、 $p < 0.05$]。両群とも、MMR deficiency を有する大腸癌は、近位大腸癌が多い、未分化癌および粘膜癌が多いなど、HNPCC の特徴を示す傾向がみられた。さらに MMR deficiency (+) 大腸癌は重複癌群、対照群にかかわらず脈管浸襲が少ない、肝転移が少ない傾向にあった。重複癌群において MMR deficiency を有する胃癌は 2/15 (13.3%) であり、この 2 例は胃癌標本

でも大腸標本でも同一の MMR 遺伝子蛋白 (MLH1) の発現異常を認めた。またこの 2 例の胃癌の臨床組織学的特徴は、ともに男性、未分化癌であり、大腸癌に先行して 50 歳以下の若年で胃癌を発症していた。

考 察

従来、sporadic 大腸癌における同時性・異時性多発癌発生の割合は 5-10%と言われ、そのうち MSI を認める症例は 85%以上という報告がある。本研究においては、全症例に対する重複癌症例の割合は 15/170 (8.8%) であり、また重複癌群における MMR deficiency (+) 症例の割合は 7/15 (46.7%) であった。このことより、大腸癌において多発癌の発生する割合と重複癌が発生する割合は同程度であるが、大腸多発癌における MMR deficiency の頻度は重複癌よりも高いので、MMR deficiency は重複癌発生よりも多発癌発生により強く影響を及ぼしていると考えられた。

MMR deficiency を有する大腸癌は近位大腸癌が多く、未分化癌および粘膜癌が多いなど HNPCC の特徴を示す傾向にあったが、加えて脈管浸襲が少ない、肝転移が少ない傾向も認めた。MMR deficiency を有する腫瘍は COX-2 発現が弱く、加えて vascular endothelial growth factor (VEGF) が抑制され腫瘍の拡がりが抑制されるという報告があるが、本研究結果はこれを裏付けるものであると考えられる。

重複癌群のうち胃癌と大腸癌ともに MMR deficiency を認めた症例は 2 例あったが、いずれも同一の MMR 遺伝子蛋白 (MLH1) の発現異常を認め、胃と大腸の重複癌発生には MMR deficiency が関与しているのではないかと考えられた。

結 論

大腸と胃における重複癌発生の機序のひとつに MMR deficiency が関係することが示唆された。MMR deficiency を有する大腸癌あるいは胃癌患者においては、多臓器重複癌の発生を念頭に置いた経過観察が重要と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、大腸と胃に同時性あるいは異時性に重複癌を発生した症例について癌組織における mismatch repair (MMR) 遺伝子蛋白発現の有無 (MMR deficiency の有無) を免疫組織学的に検出し、mismatch repair 機構と大腸と胃の重複癌発生との関係について検討したものである。MMR deficiency (+) 大腸癌の割合は、対照群と比較して重複癌群で有意に多かった。胃癌と大腸癌ともに MMR deficiency を認めた重複癌症例では同一の MMR 遺伝子蛋白の発現異常を認め、胃と大腸の重複癌発生の機序の一つとして MMR deficiency が関与しているのではないかと考えられた。これらの結果は、大腸と胃における重複癌発生に MMR deficiency が関係していることを示唆するものであり、あきらかに学術の水準を高めたものと認める。