

平成23年2月

佐々木修治 学位論文審査要旨

主査 池口正英
副主査 井藤久雄
同 村脇義和

主論文

Clinicopathological and patient characteristics of early gastric neoplasia
endoscopically resected with loss of Mlh1 expression

(内視鏡的に切除されたMlh1陰性早期胃腫瘍の臨床病理学的特徴)

(著者：佐々木修治、八島一夫、林暁洋、武田洋平、八杉晶子、香田正晴、河口剛一郎、
原田賢一、井藤久雄、村脇義和)

平成23年 Oncology Letters 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Clinicopathological and patient characteristics of early gastric neoplasia endoscopically resected with loss of Mlh1 expression

(内視鏡的に切除されたMlh1陰性早期胃腫瘍の臨床病理学的特徴)

近年、胃癌における癌関連蛋白発現異常が報告されている。20～30%の胃癌はミスマッチ修復遺伝子であるMLH1異常により発生すると言われており、MLH1異常は同遺伝子のプロモーター領域のメチル化によって起こる。このMLH1遺伝子異常は免疫組織学的染色によるMlh1蛋白発現異常により把握できる。胃癌におけるミスマッチ修復遺伝子異常と臨床病理学的背景を検討した論文は、いくつかあるが、早期胃腫瘍、特に内視鏡的に切除された病変における検討はほとんどされていない。本研究では、内視鏡的に切除した早期胃腫瘍におけるMlh1蛋白発現と、患者臨床病理学的背景、P53蛋白発現、粘液形質発現の関連について検討した。

方 法

検討には1994年から2007年までに鳥取大学医学部附属病院で内視鏡的に切除した早期胃腫瘍140例（男性89例、女性51例）を用いた。31例が腺腫で、109例が胃癌であった。患者背景については入院時に聞き取りを行い、内視鏡的、病理学的な分類は1998年の日本胃癌学会の分類によって行った。パラフィン包埋されている切除標本を用い、それぞれの標本でMlh1、P53、HGM（胃型）、CD10（腸型）、MUC2（腸型）の免疫組織学的染色を行った。Mlh1では腫瘍部の30%以上で発現が陰性～低下したものを異常と、P53は腫瘍部の10%以上に発現しているものを異常と判定した。HGM、CD10、MUC2は腫瘍部の10%以上が染色されたものを陽性とした。

結 果

Mlh1蛋白発現異常とP53蛋白発現異常はそれぞれ、腺腫では9.6%と6.5%、早期胃癌では27.5%と27.5%であった。早期胃癌において、悪性腫瘍の家族歴がある患者と、腫瘍が隆起性病変である患者では、Mlh1蛋白発現異常が有意に高頻度であった（73.3%：49.4%； $P=0.030$ 、70.0%：48.1%； $P=0.04$ ）。高齢者（65歳以上）の早期胃癌では、女性において男性に対して有意に高頻度にMlh1蛋白発現異常を認めた（女性：男性=59.9%：29.8%；

P=0.016)。さらに早期胃癌でのMlh1異常群ではP53異常の頻度が低く（6.7%：35.4%；P=0.002）、HGM陽性頻度が高かった（83.3%：58.2%；P=0.017）。

考 察

内視鏡的に切除した早期胃腫瘍において、早期胃癌ではMlh1発現異常は高齢女性で有意に多いことが明らかとなった。また悪性腫瘍の家族歴がある患者、腫瘍が隆起性である患者でMlh1異常の頻度が高い事が明らかになった。MLH1遺伝子メチル化異常は分化型胃癌の20～30%に見られると報告されているが、今回行った検討では27.5%とほぼ同じ結果であった。胃癌においてMlh1異常と性別との関係について手術標本を用いて検討した報告では、女性に高頻度、あるいは高齢者で高頻度と報告されているが、一定の結論には至っていない。今回の内視鏡的に切除した早期胃癌標本を用いた検討では、Mlh1異常は高齢女性で高頻度であった。また、今回の検討では、Mlh1異常と胃癌家族歴に関連を認めた。この原因としては環境因子や食事の影響を反映している可能性も考えられる。胃型腸型形質発現とMlh1の関連については、Mlh1異常群は胃型形質を持つものが多いと報告されており、今回の検討も同様の結果であった。P53異常とMlh1異常は負の相関を持つ事が報告されており、今回の結果も同様であった。

結 論

早期胃癌におけるMlh1蛋白発現異常は年齢、性別、家族歴、腫瘍の発育形態と関連する事が明らかとなった。これらの情報は早期胃癌のスクリーニングや経過観察などに有用である。