

平成20年1月

# 八杉晶子 学位論文審査要旨

主 査 池 口 正 英  
副主査 汐 田 剛 史  
同 村 脇 義 和

## 主論文

Fhit, Mlh1, P53 and phenotypic expression in the early stage of colorectal neoplasms

(早期大腸腫瘍におけるFhit、 Mlh1、 P53および形質発現について)

(著者：八杉晶子、八島一夫、原明史、香田正晴、河口剛一郎、原田賢一、安達裕宣、  
村脇義和)

平成20年 Oncology Reports 19巻 41頁～47頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Fhit, Mlh1, P53 and phenotypic expression in the early stage of colorectal neoplasms (早期大腸腫瘍におけるFhit、Mlh1、P53および形質発現について)

大腸癌発生経路には腺腫を介した経路 (adenoma-carcinoma sequence: ACS) と、介さない経路 (*de novo*癌) がある。*de novo*癌はACSを介した癌と比べ早期から深部浸潤を来たすなど悪性度が高いと報告されているが、進行癌では両者を鑑別することは困難であることが多い。大腸癌も含めた消化器癌の発癌には癌関連遺伝子異常の蓄積が関与しており、また形質発現と悪性度との関連も報告されている。今回著者らは大腸における発癌メカニズムを明らかにするために、内視鏡的に切除された大腸腺腫、腺腫内癌 (carcinoma in adenoma: CIA)、腺腫成分を伴わない早期大腸癌 (early pure carcinoma: EPC) において、癌関連蛋白 (Fhit、Mlh1、Msh2、P53) および形質発現 (HGM、MUC2、CD10) に注目し、その蛋白発現の解析を行った。

### 方 法

内視鏡的に切除された、10 mm以上の大腸腺腫 30例、CIA 30例および、EPC 18例を対象とした。これらの標本のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いて抗Fhitウサギポリクローナル抗体、抗Mlh1マウスモノクローナル抗体、抗Msh2マウスモノクローナル抗体、抗P53マウスモノクローナル抗体、抗HGMマウスモノクローナル抗体、抗MUC2マウスモノクローナル抗体、抗CD10マウスモノクローナル抗体を用い、免疫組織化学染色を行った。Fhit免疫染色の評価は染色領域と染色強度で行い、両者を掛け合わせてスコア化し(範囲0~12)スコア4以下を減弱とした。Mlh1、Msh2免疫染色では核での発現が30%以下を陰性、P53免疫染色では核での発現が25%以上を陽性とした。HGM、MUC2免疫染色では細胞質を、CD10免疫染色では刷子縁を評価し、それぞれ腫瘍領域の10%以上の発現を陽性とした。

### 結 果

癌関連蛋白発現異常は、腺腫、CIA、EPC群それぞれにおいて、Fhit (消失、減弱) :0%、0%、44%、Mlh1 (陰性) : 3.3%、3.3%、33%、Msh2 (陰性) : 0%、0%、5.6%、P53 (陽性) :3.3%、27%、39%であった。Fhit、Mlh1発現異常頻度はEPCで腺腫、CIAに比べ有意に高く (p=0.0001、p=0.008)、P53発現異常頻度はCIA、EPCで腺腫に比べ有意に高かった (p<0.05)。Msh2で

は有意差は認められなかった。CIAとEPCを合わせた早期大腸癌群においてFhit発現異常頻度は、粘膜下層浸潤症例で41% ( $p=0.001$ )、リンパ管侵襲症例で50% ( $p=0.0018$ )、静脈侵襲症例で75% ( $p=0.0018$ )と有意に高く認められた。形質発現は腺腫、CIA、EPC群それぞれにおいてHGM: 53%、37%、22%、MUC2: 97%、83%、67%、CD10: 3%、33%、39%であった。HGM発現頻度はEPCに比べて腺腫で有意に高く ( $p<0.05$ )、MUC2発現頻度はEPCに比べて腺腫で有意に高く ( $p=0.008$ )、CD10発現頻度は腺腫に比べてCIA、EPCで有意に高かった ( $p<0.01$ )。また癌関連蛋白発現と形質発現との関係を検討すると、P53とCD10との間で関連を認め、P53発現異常症例はCD10発現陽性群において有意に多く認められた ( $p=0.04$ )。

## 考 察

Fhit発現異常は様々な癌で認められ、大腸癌の進展にも関与していると報告されている。また、Fhit発現異常とMlh1、Msh2などのミスマッチ修復遺伝子との関連も認められている。今回の検討ではFhit、Mlh1蛋白発現異常はEPC群で高率に認められ、腺腫、CIAではほとんど認められず*de novo*発癌との関連が示唆された。さらに以前我々は低分化型進行大腸癌でFhit、Mlh1蛋白発現異常が高率であることを報告しており、*de novo*癌が低分化型進行大腸癌へ進展する可能性も考えられた。またFhit発現異常は深部浸潤、脈管侵襲といった癌の進行にも関与していると考えられた。

一方、形質発現については、胃癌においてはその発現様式の違いにより胃型、腸型などに分類され、胃型で脈管侵襲やリンパ節転移の頻度が高いことが知られている。大腸癌においてもCD10と肝転移の関連の報告があり、P53は大腸癌の進行に関係することが知られている。今回の検討においては形質発現様式は腺腫成分、癌成分において異なっており、癌化との関連が示唆された。特にCD10はP53と関連しており癌の進展に、MUC2はEPC群で発現頻度が低く*de novo*発癌にも関与している可能性が示唆された。

## 結 論

Fhit、Mlh1蛋白発現異常は*de novo*大腸癌の発生・進展に、またP53発現、形質発現の変化は大腸の癌化に関与すると考えられた。