

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	大 工 原 誠 一
論文審査担当者	主 査 中 山 淳 副 査 宮 川 眞 一 ・ 奥 山 隆 平
<p>論文題目</p> <p>Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) as a useful immunohistochemical marker for the diagnosis of adenocarcinoma of small intestine.</p> <p>(小腸癌の診断に有用な免疫染色マーカーとしての IMP3)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 小腸は腸管の9割を占める臓器であるが、小腸癌は比較的稀な疾患である。小腸癌の正確な診断には内視鏡検査下の生検による組織診断がゴールドスタンダードになっているが、高分化型管状腺癌と腺腫や再生変化との鑑別が困難な症例があり、客観的な診断マーカーが診断確定の一助になるものと考えられる。膵臓癌で初めて過剰発現することが発見された癌胎児性蛋白である Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) は細胞増殖、細胞分化、RNA 輸送・安定化において重要な役割を担っている。IMP3 は成熟した細胞では発現がほとんど認められないが、悪性腫瘍においては細胞増殖、浸潤において重要な役割を果たしていると考えられ、膵臓癌を始め、各種の癌での発現が報告されている。しかし小腸癌において IMP3 の発現に関する報告はない。今回の研究の目的は、小腸癌、小腸腺腫、炎症性疾患、正常組織における IMP3 の発現を免疫組織化学的に検討し、小腸発癌における IMP3 の生物学的意義と小腸癌の診断における IMP3 免疫染色の有用性を検討することである。</p> <p>【対象と方法】 小腸癌 23 例（十二指腸癌 17 例、空腸癌 2 例、回腸癌 4 例）、小腸腺腫 23 例（低異型度腺腫 10 例、高異型度腺腫 13 例）、十二指腸潰瘍 6 例、クローン病 5 例の内視鏡治療検体または手術検体を用いて、IMP3、p53、Ki-67 の免疫染色を行った。また小腸癌では手術切除検体のリンパ節転移巣 7 例と術前の内視鏡生検検体 6 例の免疫染色も行った。IMP3、p53、Ki-67 の免疫染色については腫瘍細胞の中で染色された細胞の割合をスコア化（5%以下を 0 点、5～10%を 1 点、11～50%を 2 点、50%以上を 3 点）した。また、IMP3 の免疫染色では陽性強度もスコア化（陰性 0 点、弱陽性 1 点、中等度陽性 2 点、強陽性 3 点）し、陽性頻度と陽性強度の両者のスコアを合計したスコアを使用した。また、抗 IMP3 抗体の性能評価として、肺癌培養株 A549 細胞を用いたウエスタンブロッティングによる抗体の特異性の検討と肺癌培養株 A549 細胞のセルブロック標本と正常胎盤を用いて、ホルマリン固定時間（1 日、3 日、7 日、14 日）の IMP3 免疫染色に及ぼす影響を検討した。</p> <p>【結果】 肺癌培養株 A549 細胞を用いたウエスタンブロッティングにて、抗 IMP3 抗体にて予想される位置に単一のバンドが観察された。また、固定時間の IMP3 免疫染色への影響に関しては 1 日、3 日、7 日、14 日に関わらず、肺癌培養株 A549 細胞、正常胎盤において IMP3 の染色性に差は認められなかった。腫瘍周囲の正常小腸上皮は IMP3 陰性で、十二指腸潰瘍やクローン病では炎症部の粘膜上皮や再生上皮の一部に IMP3 が弱陽性であった。低異型度小腸腺腫では IMP3 は全例陰性であったが、高異型度小腸腺腫では 13 例中 7 例（53.8%）で陽性であった。小腸癌では 23 例中 20 例（87%）で陽性となり、高異型度小腸腺腫と比べて有意にスコアが高かった。また、IMP3 のスコアは中分化型管状腺癌で高分化型管状腺癌と比べて有意に高くなった。さらに、より深く浸潤している病変でスコアが高くなり、pT1 群と pT2 以深群の間にも有意差を認め、弱い Ki67 の発現と相関を認めた。一方、性別、病変部位、リンパ節転移の相違によって、IMP3 のスコアに有意差は認めなかった。p53 は 9 例（39.1%）で過剰発現を認めたが、そのうち全例で IMP3 は陽性となり、p53 陰性例でも 14 例中 11 例（78.6%）で IMP3 は陽性となった。p53 の過剰発現の有無で IMP3 のスコアに有意差を認めず、p53 と IMP3 に相関関係は認めなかった。</p> <p>生検施行例 6 例中 5 例（83.3%）で IMP3 陽性となった。陰性となった 1 例は組織型が印環細胞癌で、手術検体も IMP3 陰性</p>	

であった。さらに、小腸癌症例の生存期間は1～122 か月（平均 41.7 か月）で、IMP3 高発現（スコア 6 点）群とそれ以外群で 5 年生存率を比較したところ、IMP3 過剰発現群で 5 年生存率が有意に低くなった。ただし、全生存期間には有意差を認めなかった。

【結論】 IMP3 は小腸発癌の後期の段階に関与すると考えられた。小腸癌では IMP3 は高頻度に強陽性となり、IMP3 の免疫染色は組織診断基準と併用することにより反応性変化を呈した上皮や腺腫との鑑別に有用な補助診断になりえると思われる。小腸癌では IMP3 発現の高い陽性率と強度な染色を認め、他の組織学的評価に IMP3 の免疫染色を組み合わせることは小腸癌の正確な診断において有用である可能性が示唆された。