

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	奥村 征大
論文審査担当者	主査 副島雄二 副査 小泉知展・平塚佐千枝
論文題目	Decreased alpha-1,4-linked <i>N</i> -acetylglucosamine glycosylation in biliary tract cancer progression from biliary intraepithelial neoplasia to invasive adenocarcinoma (胆管内上皮腫瘍から浸潤性腺癌に至る胆道癌の発癌過程で α GlcNAc の糖鎖付加は減少する) (論文の内容の要旨)
	<p>【背景と目的】胆道癌の早期診断は困難であり、発見された段階で根治的な外科治療が困難であることが多い。胆道癌を早期に診断するためには、その前癌病変に対するバイオマーカーを見つけることが重要である。胆管内上皮腫瘍 (BilIN) は胆道癌の前癌病変であり、組織学的に low-grade BilIN と high-grade BilIN に分類され、後者は胆道上皮内癌と同義である。一方、胃粘膜の幽門腺や副細胞から分泌される腺粘液は、α 1,4-<i>N</i>-アセチルグコサミン (α GlcNAc) を有するユニークな <i>O</i>-グリカンが結合した MUC6 を含んでいる。α GlcNAc の生合成に必要な α 1,4-<i>N</i>-アセチルグコサミン転移酵素を欠損した <i>A4gnt</i> ノックアウトマウスの胃幽門粘膜では、過形成、異形成を経て分化型癌が発生することから、α GlcNAc は胃分化型腺癌の腫瘍抑制分子として機能している。また、ヒトの胃癌、膵癌や子宮頸部胃型腺癌でも、MUC6 に対する α GlcNAc の相対的発現低下が癌病変のみならずその前癌病変でも生じている。しかしながら、BilIN から胆道癌に至る過程での α GlcNAc と MUC6 の発現パターンについて詳細な解析は報告されていない。</p> <p>【方法】信州大学医学部附属病院で切除された胆道の浸潤性腺癌 (IAC) 手術検体 51 症例を対象とした。これらの症例から low-grade BilIN 45 病変, high-grade BilIN 43 病変, IAC 46 病変に加えて非腫瘍性胆管周囲付属腺 47 箇所を選択し, MUC6 と α GlcNAc に加えて MUC5AC の発現を免疫組織化学的に解析した。染色結果は、全癌細胞に占める陽性癌細胞の割合が 10%以下を陰性、10%を越えた場合を陽性と判定した。更に、全癌細胞に占める陽性癌細胞の割合が 10%以下を 0 点、11-33%を 1 点、34-66%を 2 点、67%以上を 3 点と半定量的にスコア化した。前者は Fisher's exact test, 後者は Wilcoxon matched pair test を用いて解析を行い、両法ともに <i>P</i>-value が 0.05 以下を有意とした。</p> <p>【結果】非腫瘍性胆管において、MUC5AC は胆管表層上皮で、MUC6 と α GlcNAc は胆管下層上皮と付属腺で発現していた。胆管病変における MUC5AC の陽性率は low-grade BilIN で 88.9%, high-grade BilIN で 93.0%, IAC で 89.1%に発現しており、いずれの病変間に有意差を認めなかった。MUC6 の陽性率は low-grade BilIN で 91.1%, high-grade BilIN で 79.1%, IAC では 52.2%であり、IAC は low-grade BilIN と high-grade BilIN と比較して有意に陽性率が低かった (それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.01$)。しかしながら、low-grade BilIN と high-grade BilIN の間には有意差を認めなかった。α GlcNAc の陽性率は low-grade BilIN で 42.2%, high-grade BilIN で 18.6%, IAC で 13.0%であり、low-grade BilIN は high-grade BilIN と IAC と比較して有意に高値であった (それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$)。しかしながら high-grade BilIN と IAC の間に有意差を認めなかった。一方、MUC5AC の発現スコアは low-grade BilIN, high-grade BilIN, IAC の何れでも高値であり、病変間に有意差を認めなかった。MUC6 の発現スコアでは、IAC が low-grade BilIN と high-grade BilIN と比較し有意に低かった (それぞれ $P < 0.001$ または $P < 0.01$)。更に、α GlcNAc の発現スコアは、low-grade BilIN, high-grade BilIN, IAC の全てで低値であり、有意差を認めなかった。α GlcNAc と MUC6 のスコアを比較すると、low-grade BilIN, high-grade BilIN, IAC の全てにおいて α GlcNAc は MUC6 よりも優位に低かった (low-grade BilIN と high-grade BilIN で $P < 0.001$, IAC で $P < 0.01$)。最後に、非腫瘍性胆管周囲付属腺にお</p>

ける MUC6 の発現スコアは α GlcNAc と比べて有意に高値であったが ($P < 0.001$), α GlcNAc の発現スコアは low-grade BilIN, high-grade BilIN, IAC と比較し, 有意に高かった ($P < 0.0001$).

【結論】 MUC6 と比較して α GlcNAc の発現は胆道癌の発癌の初期段階から減少していることが示された. 非腫瘍性胆道上皮と腫瘍性胆道上皮を鑑別する上で, α GlcNAc と MUC6 に対する免疫染色の有用性が示唆された.