

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	岩谷 舞
論文審査担当者	主 査 本田 孝行 副 査 小泉 知展・栗田 浩
論文題目 Colitis-associated colorectal adenocarcinomas are frequently associated with non-intestinal mucin profiles and loss of SATB2 expression (炎症性腸疾患関連の大腸癌は非腸型粘液形質を有し、SATB 発現を失う)	
<p>【緒言】</p> <p>炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease : IBD) は潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され、長期にわたり再燃を繰り返す大腸粘膜の活動性炎症を原因とする大腸癌 (腸炎関連大腸癌 Colitis associated colorectal carcinoma : CAC) の発生リスクが高まることが知られている。診断から 10 年の罹病期間で 2%、30 年で 18% の患者が CAC を発症するという報告もある。CAC の発生メカニズムは、散発性大腸癌 (i.e., 非腸炎関連癌、非症候性発癌、sporadic colorectal carcinoma: sporadic CRC) の発生メカニズムとは異なり、持続性の炎症および繰り返される粘膜障害と密接に関連していると考えられている。</p> <p>Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) は核マトリックスの一部を形成する転写因子であり、骨芽分化に関与する遺伝子として認識されたが、大腸粘膜上皮にも発現していることが明らかとなった。SATB2 は大腸上皮細胞の細胞系列マーカーとして sporadic CRC において高頻度に発現しており、大腸癌における SATB2 発現の欠失は予後不良因子と報告されている。一方、CAC における SATB2 発現パターンについては未だ検討がなされていない。</p> <p>【対象と方法】 Mount Sinai Hospital (University of Toronto) で切除された CAC60 例 (潰瘍性大腸炎症例 40 例、クローン病 20 例) を検討し、sporadic CRC32 例をコントロール群として用いた。CAC の臨床病理組織学的特徴に加え、CAC と sporadic CRC における SATB2、CDX2 (十二指腸から直腸までの粘膜上皮の核に発現するホメオボックス遺伝子)、MUC5AC (胃型形質ムチン)、MUC6 (胃型形質ムチン)、および、ミスマッチ修復蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)について免疫組織学的に検討した。</p> <p>【結果】 CAC 症例において、切除時平均年齢は 50 歳で、sporadic CRC 69 歳よりも優位に若かったが、発生部位、pT および pN に有意差はなかった。CAC の組織型は、sporadic CRC (94% が conventional type) に比し、conventional type (59%) が少なく、mucinous type (20%) が多かった。また、low grade tubuloglandular (10%) は CAC のみに認められた。クローン病 CAC の組織系は、潰瘍性大腸炎に比して mucinous type の頻度が優位に高かった。</p> <p>免疫染色では、CAC26 例(43%)に SATB2 の発現を認め、コントロール群 29 例(91%)に比べ有意に低かった ($p < 0.0001$)。Sporadic CRC に組織像が類似した conventional type CAC における SATB2 発現も Sporadic CRC に比し有意に低かった。また、CAC の MUC5AC 発現は sporadic CRC に比し有意に高く認められた (25% and 52%; $p = 0.013$)。CAC 8 例 (13%) で CDX2 陰性であったが、sporadic CRC では全例陽性を示した ($p = 0.047$)。</p> <p>CAC の SATB2 陰性例と SATB2 陽性例において、組織型および MUC5AC, MUC6, ミスマッチ修復蛋白発現に有意差はなかった。また、SATB2 陰性例 50% にリンパ節転移が認められ、SATB2 陽性 15% に比し有意に転移頻度が高かった ($p = 0.007$)。</p> <p>CAC において、粘液癌の 83% が SATB2 陰性で、SATB2 の発現消失傾向が認められた。</p> <p>【考察】 本研究により CAC の臨床病理学的特徴が明らかになり、CAC と sporadic CRC では免疫組織化学的な違いが認められた。特に、CAC における SATB2 発現頻度は sporadic CRC に比し有意に低かった。sporadic CRC では SATB2 の発現消失はミスマッチ修復蛋白の発現消失と関連性があるとされているが、CAC では両者の発現に関連は見出せなかった。これらの結果は、CAC と sporadic CRC の発癌メカニズムの違いを反映していると推測された。診断病理学的には、原発不明転移巣を有する IBD 患者において、SATB2 陰性を根拠に大腸癌転移を除外することは難しい。SATB2 陰性 CAC は有意にリンパ節転移が多く、SATB2 陰性 sporadic CRC と同様に予後不良であることが示唆された。また、sporadic CRC に頻度の高い組織型を示した conventional type CAC においても SATB2 の発現が優位に低く、conventional type CAC が必ずしも sporadic CRC と同様の生物学的特徴を有さないことを示唆した。近年 SATB2 陰性の sporadic CRC ではミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的発現が消失する傾向にあると報告されたが (Ma et al, 2018)、CAC において SATB2 発現の欠失とミスマッチ修復蛋白の欠失に相関は認められなかった。</p>	