

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	小 林 実 喜 子
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 菅 野 祐 幸 ・ 角 谷 眞 澄
<p>論文題目</p> <p>Reappraisal of the immunophenotype of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) – gastric pyloric and small intestinal immunophenotype expression in gastric and intestinal type IPMNs – (膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) の免疫染色に基づいた表現型の再評価-胃型 IPMN と腸型 IPMN における胃幽門粘膜および小腸粘膜の形質発現)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は粘液産生性の上皮性腫瘍性病変であり、主膵管や分枝膵管内に発生し、腺腫相当の軽度異型病変から上皮内癌相当の高度異型病変まで多彩な異型度の病変が含まれる。IPMN は形態およびムチンの免疫組織化学から4つの亜型 (胃型、腸型、胆膵型、オンコサイト型) に分類されており、胃型と腸型が大部分を占めている。</p> <p>【対象と方法】 33 件の IPMN 手術切除材料を用いて、以下の免疫組織化学的検討により免疫表現型に基づいて IPMN を分類し、臨床的・病理組織学的特徴と組織発生について考察した。胃表層粘液細胞マーカー (MUC5AC)、胃腺粘液細胞マーカー (MUC6、GlcNAc1 → 4Galβ → R)、胃幽門粘膜および十二指腸上皮細胞マーカー (PDX1)、腸上皮マーカー (MUC2、CDX2)、小腸上皮マーカー (CPS1)、大腸上皮マーカー (SATB2)。</p> <p>【結果】 MUC2 の発現により、IPMN は胃型 (n=17)、腸型 (n=8)、胃腸混合型 (衝突型=7、混成型=1) に亜分類された。亜型間に年齢および性別に違いはなかった。病理組織学的には、胃型 IPMN は胃腺窩上皮に類似した上皮より構成された乳頭構造を呈し、深部に幽門腺様構造を有しているか、平坦な病変を形成していた。腸型 IPMN は杯細胞より構成され、幽門腺様構造を欠いた絨毛構造を呈しているか、低乳頭状病変を形成していた。胃腸混合型 IPMN は、胃型 IPMN と腸型 IPMN が境界をなして存在する衝突型 (7 例) と両方が境界不明瞭に混在している混成型 (1 例) 認められた。</p> <p>以下の6項目について比較検討したところ (①病変の主座 (主膵管型か分枝膵管型か)、②膵管内結節の有無、③幽門腺様構造の有無、④背景膵実質における萎縮の有無、⑤組織学的異型度、⑥浸潤癌合併の有無)、胃型 IPMN と腸型 IPMN において有意差がみられたのは①③④⑤であった。従来の報告と同様、胃型 IPMN は分枝膵管に多く、幽門腺様構造を有し、背景膵実質の萎縮は見られず、低異型度病変主体であった。一方、腸型 IPMN は主膵管に多く、幽門腺様構造は見られず、背景膵実質の萎縮を伴い、高異型度病変主体であった。胃型 IPMN と胃腸混合型 IPMN はどの項目においても有意差は見られなかった。腸型 IPMN と胃腸混合型 IPMN において有意差がみられたのは、①③④⑤であった。</p> <p>免疫組織化学的には、MUC5AC と PDX1 はすべての IPMN に発現が見られた。MUC6 は胃型および胃腸混合型が腸型に比べ有意に発現していた。GlcNAc1→4Galβ→R は胃型および胃腸混合型にのみ発現が見られた。MUC2 と CDX2 は腸型が胃型や胃腸混合型に比べ有意に発現していた。CPS1 は腸型が胃型に比べ有意に発現していたが、腸型と胃腸混合型に有意差はなかった。SATB2 の発現はみられなかった。</p> <p>【考察】 胃型 IPMN は胃腺粘液細胞マーカー (MUC6 および GlcNAc1→4Galβ→R) を発現し、腸上皮マーカー (MUC2 および CDX2) をほとんど発現せず、胃幽門粘膜および十二指腸上皮細胞マーカー (PDX1) を発現していることから胃幽門粘膜上皮の特徴を有するものと考えられた。腸型 IPMN には GlcNAc1→4Galβ→R が発現せず、腸上皮マーカー (MUC2 および CDX2) と小腸上皮マーカー (CPS1) を発現し、大腸上皮マーカー (SATB2) を発現しないことから、小腸粘膜上皮の特徴を有するものと考えられた。腸型 IPMN には PDX1 が発現していることから、腸型 IPMN は近位小腸 (十二指腸) 上皮の</p>	

形質を有していると考えられた。

胃型 IPMN と腸型 IPMN の関係については、前者が後者に転換するという仮説と、それぞれが別発生であるという仮説がある。転換説の根拠は、胃型 IPMN にも MUC2 がわずかに発現しており、胃型、腸型ともにびまん性に MUC5AC の発現がみられるということにある。一方、別発生であるという仮説の根拠としては、病変の主座が違ったり両者にみられる遺伝子異常の異なることが報告されている。

今回の検討では、胃型と腸型において、1) 年齢の差が認められないこと、2) 病変の主座が違ったり、3) 胃腸混合型においては衝突型が多いこと、4) GlcNAc α 1 \rightarrow 4Gal β \rightarrow R の発現が腸型では確認できないこと、5) 初期病変において両者は特徴的な免疫表現型を示していることから胃型 IPMN と腸型 IPMN は胃型が腸型に転換したのではなく、それぞれの組織発生が異なると考えられた。

【結論】 MUC2 の発現程度により、IPMN は胃型（胃幽門粘膜上皮の表現型）と腸型（十二指腸粘膜上皮の表現型）に2大別された。両者の IPMN は免疫表現型および臨床的・病理組織学的特徴からそれぞれ組織発生が異なっている可能性が示唆された。