

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	白 津 和 夫
論文審査担当者	主 査 谷 口 俊 一 郎 副 査 菅 野 裕 幸 ・ 佐 々 木 克 典
<p>論文題目</p> <p>Loss of gastric gland mucin-specific O-glycan is associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach</p> <p>(胃腺粘液に特異的な O-グリカンの消失は分化型胃癌の進行に関与する)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】免疫組織化学的手法の進歩により粘液形質による胃癌の分類が可能となり、胃癌の粘液形質と臨床病理学的パラメータや生存率との相関についての検討がなされている。特に胃型粘液細胞のマーカーとして MUC5AC および MUC6 を、また腸型粘液細胞のマーカーとして MUC2 および CD10 を対象に、これらマーカーの発現の有無と腫瘍の進行や生存率との相関が報告されており、粘液形質の分析は胃癌の進行や予後を予測する上で重要な手法の一つであると考えられる。一方、胃粘膜の深層から分泌される腺粘液には非還元末端に α1,4 結合した N-アセチルグルコサミン(αGlcNAc)残基を有するユニークな O-グリカンが存在し、それらの大部分はそのコアタンパクである MUC6 に結合している。αGlcNAc は <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の成長と運動能を抑制することが示されているが、αGlcNAc の生合成を触媒する糖転移酵素、α1,4-N-acetylglucosaminyltransferase (α4GnT)をコードする A4gnt 遺伝子のノックアウトマウスでは、<i>H. pylori</i> 感染がない状況でも hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequence により分化型胃癌が生じることが明らかとなり、αGlcNAc の消失が胃癌発生のトリガーとなっている可能性が示唆された。これまでヒトの胃癌における αGlcNAc 消失の有無と臨床病理学的因子との相関を検討した報告はない。そこで本研究では、胃癌の病理標本において、従来用いられている粘液形質のマーカーである MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 に対する抗体を用いた免疫組織化学的分析に加え、αGlcNAc に対する特異抗体である HIK1083 抗体を用いた免疫組織化学的分析を行うことで、αGlcNAc の消失と臨床病理学的パラメータおよび生存率との相関を検討した。</p> <p>【方法】2002 年から 2005 年に相澤病院外科で胃癌に対する手術を行われた 214 例の病理標本につき、MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 および αGlcNAc の発現を免疫組織化学的に分析し、臨床病理学的パラメータおよび癌特異的 5 年生存率との関連を検討した。</p> <p>【結果】MUC6 を発現した 102 症例のうち 55 症例(53.9%)で αGlcNAc の発現を認めなかった。分化型胃癌では MUC6 を発現した 54 症例のうち 33 症例(61.1%)において αGlcNAc が陰性であり、αGlcNAc の消失は分化型癌において壁深達度($P=0.009$)、病期($P=0.009$)、静脈侵襲($P=0.009$)と有意に相関していた。また MUC6 陽性の分化型胃癌患者のうち、αGlcNAc 陰性の腫瘍を有する患者は αGlcNAc 陽性の腫瘍を有する患者と比較して、有意に低い癌特異的 5 年生存率を示した($P=0.048$)。一方、未分化型胃癌では、MUC6 を発現した 48 症例中 22 症例(45.8%)で αGlcNAc の発現が認められなかったが、αGlcNAc の消失と臨床病理学的パラメータおよび生存率との相関は認められなかった。粘液マーカーでの分析では、分化型胃癌において MUC6 陰性の腫瘍は MUC6 陽性の腫瘍と比較して有意に壁深達度が深く($P<0.001$)、リンパ節転移の頻度が高く($P=0.03$)、病期が進行しており($P=0.014$)、リンパ管侵襲($P<0.001$)と静脈侵襲($P<0.001$)の頻度が高く、腫瘍径が大きい($P=0.01$)傾向が認められた。また MUC2 陰性の分化型胃癌は MUC2 陽性の癌と比較して有意に静脈侵襲の頻度が高かった($P=0.03$)。しかし分化型癌において、MUC6 および MUC2 を含む粘液マーカーの発現の有無は癌特異的 5 年生存率と有意には相関していなかった。未分化型癌では粘液マーカーの発現と臨床病理学的パラメータおよび生存率との相関は認められなかった。</p>	

【結論】MUC6 陽性の癌細胞における α GlcNAc の消失が、分化型胃癌の進行と予後に有意に相関していることが示された。粘液マーカーのうち MUC6 の発現低下は腫瘍の進行と有意に相関すると考えられたが、予後との相関は明らかでなかった。よって、分化型胃癌患者においては、MUC6 に加えて α GlcNAc の発現を免疫組織化学的に分析することが、腫瘍の進行や予後を予測する上で重要であると考えられた。