

胃分化型早期癌の粘液形質に基づいた分子異常と形態との関連性

菅井 有 (1)、幅野 渉 (2)

岩手医科大学医学部病理学講座分子診断病理学分野 (1)、同薬学部薬物代謝動態学講座 (2)

【目的】 癌は細胞の分子異常を共通の原因として発生する。胃癌も例外ではないが、分子異常と形態との関連については、これまで胃癌では十分に明らかにされてこなかった。一方胃癌においては、細胞の粘液形質が腫瘍発生に密接に関わっていることが指摘されている。粘液形質に基づいて、胃癌の形態と分子異常との関連について検討した。【材料及び方法】 分化型早期胃癌 140 例 (男性 95 例、女性 45 例) を対象にした (組織学的内訳は高分化腺癌 115、中分化管状線癌 14 例、乳頭状腺癌 11 例)。腫瘍の異型度は、高、中程度、低に分類した (高、48 例、中程度、75 例、低 17 例)。LOH 及び MSI は PCR-LOH 法により、メチル化は COBRA 法で解析した。LOH 型の判定は、5q、17p、18q、3p、4p、9p の中から 30%以上の LOH を示したものを高 LOH 型、それ未満を低 LOH 型とした。メチル化の判定は、*p16*、*MLH-1*、*MGMT*、*RUNX3*、*HPP-1*、*RASSF2-A*、*DKK-1*、*SFRP1*、*ZFP64*、*SALL4* の各遺伝子の中から 3 個以上メチル化陽性のものを高メチル化、それ未満のものを低メチル化にした。MSI は NCI の基準に従った。腫瘍の免疫染色は摘出標本を用いて自動免疫染色装置で行った。粘液形質は、各粘液形質抗体を用い、腸型、胃型、混合型、分類不能型に分類した。加えて細胞周期関連蛋白 (p21、p27、cyclin D1、cyclin A、 β catenin)、p53、ki-67 染色も行った。【結果】 1) 粘液形質と分子異常との関連性：各粘液形質に共通して高メチル化型が多かったが、胃型癌は高 LOH 型が多く、cyclin A 過剰発現が高かった。一方腸型癌では低 LOH 型が多かった。混合型は両者の中間型であったが、cyclin A 過剰発現が腸型と比較して高かった。MSI は胃型と混合型にみられた。p53 陽性は、胃型癌に多かった。2) 形態と分子異常との関連性：a) 低異型度の高分化型腺癌は、腸型形質を示し、5q LOH と p27 過剰発現、 β catenin の核内蓄積例が多かった。また腺管の増殖領域は上方移動している例が多かった、b) 組織学的に手繋ぎ状形態を示す癌は、混合型形質を示し、高メチル化型/低 LOH 型が多かった。p53 過剰発現は少なかった。c) 腺窩上皮類似癌は、胃型形質を示すが、分子異常は指摘できなかった。増殖能の亢進がみられた。d) MSI 陽性早期癌では、管状構造と乳頭状構造を示した。【結語】 1) 胃癌の発癌機序は粘液形質により異なっていることが示唆された。2) 胃癌の組織形態と分子異常も密接に関連する可能

性が示唆された。3) 胃癌は早期の状態から多様な分子レベルの異常を示すことが示唆された。