

マイクロサテライト不安定性を示す大腸癌の臨床病理学的特徴

新井富生, 玉橋うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉
東京都健康長寿医療センター病院病理診断科・同研究所老年病理学研究チーム

大腸癌は、家族性大腸腺腫症や遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma, HNPCC) の研究により、他の消化管癌に比べ遺伝子変化の解明が進んでいる腫瘍である。その研究成果に基づき、散発性大腸癌の遺伝子変化も明らかになりつつある。しかし、大腸癌は比較的単純な組織像を示すことから、遺伝子変化と組織像を結びつけることには困難な一面もある。我々は高齢者大腸癌を検討し、遺伝子変化と関連ある組織像や特徴的な臨床像を示す腫瘍を明らかにしてきた。本発表では高齢者に好発する大腸癌、特にマイクロサテライト不安定性を示す腫瘍を中心に、関連病変についても紹介する。

Medullary type 低分化腺癌 (WHO 分類の medullary carcinoma に相当)。大腸低分化腺癌には特異な臨床病理像を示す medullary type が存在する。この腫瘍は高齢者大腸低分化腺癌の約 2/3 にみられ、*hMLH1* プロモーター領域メチル化、*hMLH1* 蛋白発現減弱、マイクロサテライト不安定性、*KRAS* 野生型、diploid を示す。臨床病理学的には、高齢女性、右側結腸、腫瘍内外の炎症細胞浸潤、低リンパ節転移率、比較的良好な予後など特異な像を示す。腫瘍細胞は明瞭な核小体を有し、比較的良好な類円形核と好酸性の豊富な胞体を示し、髄様、策状に増殖する。腸管壁に Crohn's-like lymphoid reaction と言われるリンパ球集簇が、腫瘍辺縁・内部には T リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤がしばしば認められる。腺管形成成分を併存することも多く、腺管成分が優位だと中分化腺癌と診断されることもある。また、この癌の大部分の例は、MAC5AC 陽性、MUC2 陰性の粘液形質を示す。

粘液癌。高齢者に発生する大腸粘液癌の約 1/2 はマイクロサテライト不安定性を示すが、特に高齢男性の右側結腸に発生した粘液癌はマイクロサテライト不安定性を示す率が高い。マイクロサテライト不安定性を示す粘液癌は、右側発生、炎症細胞浸潤、リンパ管侵襲や低リンパ節転移率、*MLH1* 蛋白陰性など、medullary type 低分化腺癌と類似した特徴を示し、一部には移行像を示す例もみられる。粘液形質は MAC5AC、MUC2 とともに陽性で、混合型粘液形質を示す。*hMLH1* 陰性と MUC5AC 陽性は多くの症例でリンクしている。

HNPCC の大腸癌。ミスマッチ修復系遺伝子 (*hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS2*, *hMSH6* など) 変異が原因とされ、その結果遺伝子産物の発現が減弱し、マイクロサテライト不安定性を惹起し、癌が発生すると考えられている。HNPCC 大腸癌は若年、右側大腸、多発性に発生する。組織像は散発性大腸癌に比べ、粘液癌や低分化腺癌の頻度が高いが、予後は比較的良好とされている。HNPCC 症例の大腸癌の組織像は、上記の medullary type 低分化腺癌、粘液癌と類似する。それは、根本的な遺伝子変化は異なるものの、マイクロサテライト不安定性を示すという共通の発生機序によると考えられる。