

論文内容要旨

論文題目

胃肝様腺癌の悪性度と転移能に関する研究

責任講座： 内科学第二 講座

氏 名： 佐藤 英之

【内容要旨】(1,200字以内)

【目的】これまで明確な証拠に乏しかった胃肝様腺癌の悪性度について、その実態とそれに関わる因子を明らかにすることを目的とする。

【材料と方法】臨床病理学的解析のために外科的に切除した胃肝様腺癌 18 例を材料とし、対照として低分化充実型腺癌 31 例、管状腺癌 16 例を用いた。実験的に浸潤・転移能を解析するために胃癌由来の肝様腺癌細胞株、低分化充実型腺癌細胞株、管状腺癌細胞株それぞれ 1 株を材料とし、細胞接着性試験、ゼラチンザイモグラフィ、ケモインベージョンアッセイ、受精鶏卵漿尿膜法、ヌードマウスへの異種移植、リアルタイム PCR を用いた血管新生関連因子の発現量測定を行なった。また、外科的切除検体を用いて血管内皮の免疫組織化学を行ない、腫瘍新生血管の形態について評価した。

【結果】生存率を比較すると肝様腺癌は、低分化充実型腺癌、管状腺癌に比べて有意に予後不良であり ($P<0.05$)、静脈侵襲や肝転移が有意に多かった。培養細胞での検討では、肝様腺癌細胞株で細胞遊離能や基底膜の破壊能、浸潤能が特に高いとは言えなかった。受精鶏卵漿尿膜法で腫瘍細胞に誘導される新生血管の数に差はなかったが、ヌードマウス移植腫瘍で肝様腺癌細胞腫瘍においてのみ類洞様血管が見られた。血管新生関連因子の中で肝様腺癌細胞株において発現量が特に多かったものは、Angiopoietin-1、-2 や Angiogenin であり ($P<0.05$)、一方特に低いものはなかった。外科的切除検体での組織学的検討では、肝様腺癌において低分化充実型腺癌、管状腺癌と比べて類洞様血管の形成が顕著であった。

【結論】胃肝様腺癌は、低分化充実型腺癌と比較して予後不良であることが判り、その原因は血行性転移のしやすさに求められた。さらに血行性転移のきたしやすさには、類洞様血管の形成が鍵となっていることが示された。

平成 23年 1月 11日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名 : 佐藤 英之

論文題目 : 胃肝様腺癌の悪性度と転移能に関する研究

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳



副審査委員

梶本 建二



副審査委員

吉岡 乃心



審査終了日 : 平成 23年 1月 7日

【論文審査結果要旨】

肝細胞癌と類似し、多角形の腫瘍細胞が索状あるいは充実性に増殖する集塊周囲に類洞形成を伴った組織像を呈し、 α -fetoprotein産生像を示す胃原発の腺癌を胃肝様腺癌と呼ぶ。一般に、通常型の胃腺癌に比べ、胃肝様腺癌では血管侵襲とリンパ節および肝転移を伴いやすく、予後不良とされている。胃肝様腺癌の報告例は欧米に比べて極東に多いが、相対的に稀である。その為に、多数例を対象とした研究報告はごく僅かである。そこで著者は、胃肝様腺癌（18例）と通常型胃腺癌（低分化充実型腺癌と管状腺癌）の外科的摘出材料を用いて臨床病理学的特徴を明らかにし、加えて双方の腺癌細胞株を用いて浸潤・転移能を多角的に比較検討した。その結果、著者は以下のことを明らかにした。

①通常型腺癌に比べて、肝様腺癌は有意に予後不良で、静脈侵襲、肝転移や類洞血管形成が顕著であった。②細胞株を用いた検討では、肝様腺癌と通常型腺癌の間に、細胞遊離能、基底膜の破壊能、新生血管の誘導能に関する有意差はなかったが、Angiopoietin-1、-2とAngiogeninのmRNAの発現量に有意差がみられた。③ヌードマウスへの移植実験では肝様腺癌でのみ類洞血管形成が見られた。

以上、本研究に含まれる重要な新知見は、相対的に稀であるが悪性度の高い胃肝様腺癌の臨床病理学的特性の解析に新たな情報を提供するものである。本審査委員会では、全員一致して、博士（医学）論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1200字以内)