

論文内容要旨

論文題目

Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) と膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN) の生物学的類似点と差異に関する検討

責任講座：器官機能統御学講座 消化器・一般外科学分野

氏 名：森谷 敏幸

【内容要旨】

背景：通常型膵癌は予後不良（5年生存率9%）であり、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は予後良好（5年生存率65~90%）であることが知られている。両者の生物学的特徴についての検討はなされているが、前癌病変の段階である PanIN（通常型膵癌の前癌病変）と IPMN についての検討は少ない。

対象と方法：当科で根治切除術を施行した通常型膵癌 19 例（43 上皮）と IPMN 18 例（41 上皮）を対象とした。HER2/neu, DPC4/Smad4, Akt/PKB, p53, cyclinA, Ki67, MUC1, MUC2 の各種因子について免疫組織化学的に検討し、通常型膵癌の PanIN-1 と IPMN 過形成（発癌早期）、PanIN-2 と IPMN 腺腫（発癌中期）、PanIN-3 と IPMN 上皮内癌（発癌後期）での発現の差をそれぞれ比較検討した。

結果：発癌中期および発癌後期において PanIN で MUC1 の発現が有意に多く、（中期, PanIN 75%: IPMN 18%, $p=0.01$, 後期 PanIN 82%: IPMN 20%, $p<0.01$ ）、IPMN で MUC2 の発現が有意に多かった（中期, PanIN 0%: IPMN 73% $p<0.001$, 後期 PanIN 0%: IPMN 90%, $p<0.0001$ ）。また発癌後期で p53 の発現が PanIN で有意に多かった（PanIN 45%: IPMN 0%, $p=0.01$ ）。その他 HER2/neu, Akt/PKB, DPC4/sm4, cyclin A, Ki-67 は PanIN と IPMN でほぼ同一水準であった。

結論：HER2/neu, DPC4/sm4, Akt/PKB など従来の通常型膵癌の多段階発癌で認められた遺伝子異常は IPMN でも全く同様の傾向を認め、IPMN は通常型膵癌で認められる多段階発癌の経路をたどっていると考えられた。しかしこれらの因子は異型度の反映はしているものの IPMN と PanIN の生物学的悪性度の差を反映してはいなかった。MUC1, MUC2 が通常型膵癌か IPMN いずれに分化していくかの指標になり、MUC1 陽性ならば通常型膵癌に、MUC2 陽性ならば IPMN に分化していくと考えられ、その分化傾向は発癌中期の段階から認めた。

平成 17 年 / 月 2 / 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： 森谷 敏幸 (消化器、一般外科学分野)

論文題目： Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) と膵管内
乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous
Neoplasm: IPMN) の生物学的類似点と差異点に関する検討

審査委員：主審査委員 河田 純男 (印)

副審査委員 内藤 輝 (印)

副審査委員 富田 善幸 (印)

審査終了日：平成 17 年 / 月 18 日

【 論文審査結果要旨 】

膵腫瘍の中で通常型膵癌は予後不良であり、一方膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は予後良好である。申請者は通常型膵癌の前癌病変である PanIN と IPMN を比較し、その遺伝子発現の異同を明らかにし、それぞれ多段階を経て発癌に至るのかを検討した。

本研究は本学第一外科で根治切除術を施行した通常型膵癌 19 例 (43 上皮) と IPMN 18 例 (41 上皮) を対象とした。方法として免疫組織化学的手法により HER2/neu, DPC4/Smad4, Akt/PKB, p53, cyclin A, ki67, MUC1, MUC2 の発現を検討した。これらの発現を PanIN-1 と IPMN 過形成 (発癌早期)、PanIN-2 と IPMN 腺腫 (発現中期)、PanIN-3 と IPMN 上皮内癌 (発癌後期) の間で比較した。

結論として、MUC1 が発現すると通常型膵癌の方向に発癌過程が進行し、MUC2 が発現すると IPMN の方向に進展することを明らかにした。しかも両腫瘍はともに同様の多段階の発癌過程を経ることが確認された。

本研究は膵腫瘍のうち悪性度の高い通常型膵癌と低い IPMN の発癌過程に着目し、ともに多段階発癌を経るが、どちらに進展するかは MUC1 および 2 の発現がスイッチの役割を担っている可能性を見出し、腫瘍生物学的に優れた知見を与えている。研究手法は一定水準を越えており、解析も綿密に行っている。したがって、本審査委員会は申請者の提出した本研究論文が医学博士の学位を授与するのに必要な価値を十分に有すると判定した。

(1, 200字以内)