

論文内容要旨

研究目的

Serrated adenoma (以下 SA) は 1990 年に提唱された病変であり, 過形成ポリープ (以下 HP) に類似した鋸歯状腺管構造を持ち, かつ腺腫 (以下 TA) に類似した細胞異型を持つことをその特徴としている。本研究では SA の臨床病理学的特徴や, 細胞生物学的特性を検討することで, SA が一つの独立した病変として扱うべきものであることを明らかにし, 更に, その組織構造の解析を行い, 特徴的な鋸歯状構造の成因を考察することも目的とした。

研究方法

1) SA の臨床病理学的検討

① 年齢, ② 性比, ③ 最大径, ④ 存在部位, ⑤ 多発率, ⑥ 肉眼型, ⑦ 担癌率

2) 免疫組織化学的検討

① Ki-67, topoisomerase II による細胞増殖能の検討

② p53 蛋白過剰発現

③ E-cadherin, α -catenin, β -catenin の細胞接着因子発現の検討

3) 形態計量法

① 三次元立体再構築像の検討→SA, TA, HP について, 各々 $3\mu\text{m}$ の連続切片を作製, 1枚には HE 染色, 連続するもう一枚には Ki-67 染色を行った。HE 標本から画像投影機を用いて管腔側細胞膜と基底膜の輪郭をトレースし, 三次元画像構築プログラムに入力, 再構築した。Ki-67 陽性細胞も同時入力し, その分布の偏りは二次元上の形態計量法で定量的にも評価した。

② フラクタル次元の解析→SA, TA, HP の HE 標本から, 画像投影機を用いて管腔側細胞膜の輪郭をトレースし, コンピューターに入力した。それらから, box-counting 法によりそれぞれのフラクタル次元を求めた。

研究結果

1) SA の臨床病理学的検討

SA は, 直腸や S 状結腸に多く, 有茎, 亜有茎性病変が多かった。また, SA の担癌率は 4.1% であり, HP (0.4%), TA (10.3%) の中間に位置づけられた。

2) 免疫組織化学的検討

① Ki-67, topoisomerase II α 陽性細胞率に関しては, いずれにおいても $\text{HP} < \text{SA} < \text{TA}$ であっ

た。

② SA の p53 は担癌例で癌部のみに陽性であった。

③ SA は、E-cadherin, α -catenin に関しては TA と同様に細胞質にも陽性所見が観察されるものも存在したが、 β -catenin に関しては全例 HP と同様に細胞膜への局在が保たれていた。

3) 形態計量法

① 三次元再構築法による検討では、SA は、TA 及び HP に比べ、腺管分岐像が顕著かつ複雑であった。また、SA では鋸歯状構造の陥凹部と腺管分岐部に Ki-67 陽性細胞が多く見られ、形態計量法にても有意差が確認された。

② SA は、TA 及び HP に比べ、有意にフラクタル次元が高かった。

結 論

1) SA の、担癌率や細胞増殖能は HP のそれより高いが、TA のそれよりは有意に低かった。SA は臨床病理学的、組織化学的にも HP, TA とは独立した一つの病変であると考えられた。しかしながら、生物学的態度からはその臨床的取り扱い、内視鏡的加療で十分である。

2) SA はその鋸歯状構造だけでなく、顕著な腺管分岐像などの構造の複雑さなどの組織学的特徴を有しており、この点からも一つの独立した病変であるといえる。更に、この腺管分岐像が多いという特徴は、SA 同様に鋸歯状の腺管構造をとる HP との鑑別に有効であると考えた。

3) Ki-67 陽性細胞の分布から、SA では陥凹部で細胞増殖が行われ、それによって特有の鋸歯状構造の辺縁が形成される可能性が示唆された。

研究の意義・独創的な点

193 例に上る症例を用いて、臨床病理学的、組織化学的、形態学的アプローチという多角的な視点から鋸歯状腺腫について解析を行った。臨床病理と組織化学から得られた生物学的態度から、HP, TA とは独立した一つの病変であると考えられた。従来、SA について比較的多様な報告がみられているが、今回の多数の症例から得られた情報は一つの重要な指標になる。また、形態学的には三次元再構築像で特有の鋸歯状構造と複雑な分岐像を可視化したのみならず、定量的にも評価した。この研究も過去に類をみないものであるが、さらに組織化学と形態学を組み合わせるという独創的な方法論を用いて Ki-67 陽性細胞の分布の偏りを明確にした。ここから、鋸歯状構造の形態形成モデルが導かれたことも、きわめて意義のある結果と考える。

審査結果の要旨

本研究は、1万例以上に及ぶきわめて多数の大腸ポリペクトミー症例を背景に、193例に上る鋸歯状腺腫 (Serrated Adenoma, 以下 SA) 症例を用いて、臨床病理学的、組織化学的、形態学的アプローチという多角的な視点から解析を行っている。臨床病理と組織化学から得られた結果から、SA の担癌率や細胞増殖能は過形成ポリープ (以下 HP) のそれより高いが、管状腺腫 (以下 TA) のそれよりは有意に低く、SA は、HP、TA とは独立した一つの病変であり、生物学的態度からその臨床的取り扱いには内視鏡的加療で十分であると結論づけられた。従来 SA の臨床病理と免疫組織化学検討については比較的多様な報告がみられているが、今回の多数の症例から得られた情報は一つの重要な指標になる。

また、形態学的には三次元再構築像で特有の鋸歯状構造と複雑な分岐像を可視化したのみならず、フラクタル解析を用いてそれを定量的にも評価した。この研究も過去に類をみないものである。さらに組織化学と形態学を組み合わせるというきわめて独創的な方法論を用いて SA の Ki-67 陽性細胞の分布の偏りを明確にした。SA は、病理組織診断上、しばしば HP との鑑別が問題となっていたが、本研究から導きだされた「SA は腺管分岐像が多く、Ki-67 陽性細胞の分布が鋸歯状構造の陥凹部に多い」という特徴は、SA 同様に鋸歯状の腺管構造をとる HP との鑑別に非常に有効であると考えられた。

SA における鋸歯状構造の成因についてもこれまでほとんど報告例がなく、本研究の形態学的検討から鋸歯状構造の形態形成モデルが導かれたことも、きわめて意義のある結果と考える。

本研究の内容の一部は、下記論文に掲載済みであり、研究の質、量ともに高く評価でき、十分学位に値するものと思われる。

Serrated adenoma :

A Clinicopathological, DNA Ploidy, and Immunohistochemical Study Anticancer Research
20 : 1141-1148, 2000