

氏 名（本籍） 三 上 芳 喜

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 3 3 4 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 17 年 3 月 2 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 23 日
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions : a study on histogenesis of minimal deviation adenocarcinoma (“adenoma malignum”)

（子宮頸部腺癌およびその関連腺病変における胃消化管形質発現の免疫組織化学的検討－最小偏倚腺癌（いわゆる悪性腺腫）の組織発生に関する研究－）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 小 野 栄 夫 教授 笹 野 公 伸

教授 岡 村 州 博 教授 荒 井 陽 一

論文内容要旨

背景

極めて分化度が高く、良性腺病変との鑑別が困難であることで知られる子宮頸部腺癌の稀な亜型である最小偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma（いわゆる悪性腺腫 adenoma malignum）が胃型の形質を有することが近年明らかとなり、同じく胃型の形質を示す良性子宮頸部腺病変である分葉状頸管腺過形成/幽門腺化生との関連が指摘されている。その一方で、子宮頸部扁平上皮癌の発生に深く関与する高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）が、腺癌においても高頻度に検出されることが報告されている。しかし、“悪性腺腫”の組織発生に関する研究は現在に至るまで殆どないのが現状である。

方法

“悪性腺腫”20例を含む子宮頸部腺癌94例、および上皮内腺癌72例を対象として、胃消化管形質を示すマーカーである HIK 1083（抗胃幽門腺粘液抗体）、抗 MUC2 抗体、抗 MUC6 抗体、抗 CD10 抗体を用い、免疫組織化学的検討を行った。また、胃消化管形質の発現に密接に関連すると考えられる神経内分泌性格の有無を評価する目的で抗クロモグラニン A 抗体による検討を加えるとともに、高リスク HPV 関連病変で過剰発現する p16^{INK4} について検討を行った。特に、“悪性腺腫”については、上皮内腺癌などの前駆病変を含めて付随する関連腺病変についても詳細な形態的観察を加えた。

結果

“悪性腺腫”20例中19例（95%）、腸型腺癌13例中11例（85%）が幽門腺のマーカーである HIK 1083 および MUC6 いずれか一方、あるいは両方が陽性であったが、最も頻度の高い通常型内頸部腺癌でも56例中15例（27%）で陽性であった。小腸上皮に存在する杯細胞のマーカーである MUC2 は腸型腺癌の85%、“悪性腺腫”の25%で陽性であったが、刷子縁の分布に一致して陽性となる CD10 は腸型腺癌の15%で陽性であるに過ぎなかった。このことから、胃型形質の発現は“悪性腺腫”に特徴的ではあるが、通常型内頸部腺癌でもときにみられること、腸型腺癌における「腸型」分化は刷子縁を伴わない不完全なものであることが示唆された。また、神経内分泌細胞のマーカーであるクロモグラニン A 陽性細胞は“悪性腺腫”の60%、腸型腺癌の60%で陽性であるのに対して、通常型腺癌では18%で陽性であるに過ぎないことから、神経内分泌細胞の性格を有する細胞の出現は胃型・腸型形質の発現と密接に関係していると考えられた。p16^{INK4} は通常型腺癌の93%で陽性であったが、“悪性腺腫”では30%で陽性であるに過ぎなかった。

上皮内腺癌における各種マーカーの発現状況は、対応する形態的特徴を示す浸潤腺癌（通常型、腸型、類内膜型）とほぼ同様であったが、通常型上皮内腺癌の中で“悪性腺腫”の近傍に存在するものとそうでないものを比較すると、前者で高頻度に HIK 1083 および MUC 6 が陽性であった。

“悪性腺腫”および分葉状頸管腺過形成の症例を形態学的に検討した結果、細胞異型、あるいは乳頭状発育などの構造異型を示す分葉状頸管腺過形成（異型分葉状頸管腺過形成）が存在することが明らかとなった。異型分葉状頸管腺過形成は合計 9 例認められ、うち 6 例は“悪性腺腫”と併存、3 例は浸潤癌を伴わない純粹型として存在していた。“悪性腺腫”以外の腺癌では異型分葉状頸管腺過形成の合併は認められなかった。

結 論

以上の結果から、“悪性腺腫”の発生過程には、①胃型の形質を有する上皮内腺癌を前駆病変とするもの、②分葉状頸管腺過形成の悪性化、の 2 つの経路が存在することが示唆された。前者においては高リスク HPV が関与し、通常の浸潤性頸部腺癌と一連のスペクトラムに含まれるのに対して、後者では高リスク HPV が関与していない可能性が考えられる。すなわち、“悪性腺腫”の中には HPV 非依存性の発生機転による腫瘍が含まれていることが示唆された。分葉状頸管腺過形成の中には細胞異型、構造異型を示し、癌化により“悪性腺腫”に移行するリスクが高いものが存在すると考えられた。

審査結果の要旨

近年、子宮頸部腫瘍性病変の中で、良性腺病変との鑑別が困難とされる最小偏奇腺癌（悪性腺腫）が胃幽門腺の形質を有することが明らかとなった。以来、同じく胃型の形質を示す良性子宮頸部腺病変である分葉状頸管腺過形成/幽門腺化生との関連が指摘されている。一方で、子宮頸部扁平上皮癌の発生に関与する高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）が、腺癌でも高頻度に検出されることが報告された。本研究は、悪性腺腫の組織発生に関する定説がない現状において、免疫組織学的検討からその病理発生経路を示そうとする試みである。

本研究は、悪性腺腫 20 例を含む子宮頸部腺癌 94 例、および上皮内腺癌 72 例を対象とした。それぞれに対して、胃消化管形質の分化マーカーである HIK 1083（抗胃幽門腺粘液抗体）、抗 MUC2 抗体、抗 MUC6 抗体、抗 CD10 抗体、さらには、胃消化管形質の発現に関連する神経内分泌性格を評価するための抗クロモグラニン A 抗体、高リスク HPV 関連病変で過剰発現する p16^{INK4} に対する抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。その結果、胃型形質の発現は悪性腺腫に特徴的ではあるが、通常型内頸部腺癌でも認められ、腸型腺癌における「腸型」分化は刷子縁を伴わない不完全なものであることが示唆された。クロモグラニン A 陽性細胞の分布からは、神経内分泌細胞の性格を有する細胞の出現は胃型・腸型形質の発現と密接に関係することが示唆された。p16^{INK4} は通常型腺癌の 93%陽性であったが、悪性腺腫では 30%陽性に過ぎなかった。上皮内腺癌における各種マーカーの発現分布は、対応する形態的特徴を示す浸潤腺癌（通常型、腸型、類内膜型）とほぼ同様であったが、通常型上皮内腺癌の中で悪性腺腫の近傍に存在するものとそうでないものを比較すると、前者で高頻度に HIK 1083 および MUC6 が陽性であった。悪性腺腫および分葉状頸管腺過形成の症例を詳細に検討したところ、細胞異型あるいは乳頭状発育などの構造異型を示す分葉状頸管腺過形成（異型分葉状頸管腺過形成）の存在が明らかとなった。異型分葉状頸管腺過形成は 9 例見いだされ、そのうち 6 例は悪性腺腫と併存し、残り 3 例は浸潤癌を伴わない純粋型として存在していた。悪性腺腫以外の腺癌症例では異型分葉状頸管腺過形成の合併は認められなかった。

以上の結果から、悪性腺腫の発生過程には、①胃型の形質を有する上皮内腺癌を前駆病変とするもの、②分葉状頸管腺過形成の悪性化、の 2 つの経路が存在することを示唆し、そこに HPV 非依存性の発生機転が含まれることまで論証した。さらに、分葉状頸管腺過形成の中には細胞異型、構造異型を示し、癌化により悪性腺腫に移行するリスクが高いものが存在することを示唆した。本研究の知見ならびに結論は、悪性腺腫の疾患概念に大きなインパクトを与え、病理学の進歩に寄与するものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。