【91】

氏名（本籍）	斉藤洋子（青森県）
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第675号
学位授与年月日	平成元年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	胃未分化型癌の発生に関する病理組織学的研究ー胃未分化型癌細胞の発生と生体生着の様式（dissertation形式）

主査	筑波大学教授	医学博士	岩崎洋治
副査	筑波大学教授	医学博士	河野邦雄
副査	筑波大学教授	医学博士	添田周吾
副査	筑波大学助教授	医学博士	石川演美
副査	筑波大学助教授	医学博士	武藤弘

論文の要旨

《目　的》

胃癌の組織型は，その発生母地粘膜と密接に関係し，中村，菅野ら，(1986年）は，腺管形成傾向の強い癌は，腸上皮化生粘膜から発生し，腺管形成傾向の極めて弱い癌は胃固有粘膜から発生することを見出し，組織形態の点からそれぞれを分化型癌と未分化癌と命名した。

しかし未分化癌の発生初期における癌細胞の生体生着様式に関しては，村上らの二層構造説(1987）や藤田らの嚢胞化腺管の淀み上皮細胞の癌仮説（1981）があるが，それらの所見はヒト胃癌では認められない。また未分化型癌細胞発生が単細胞性であるのか，多細胞性であるのかに関しても，不明である。

以上のことから，ヒト胃未分化型癌細胞の発生様式と，それに引き続く生体への生着様式を解明することを目的として病理組織学的研究を行った。

《研究材料ならびに方法》

肉眼的形態変化が未だ伴わない微小癌として，2㎜以下の未分化癌（以下極微小癌）を対象とした。胃癌のため切除されたヒトの胃を，0.5～0.8㎝幅x 4㎝長のブロックに切り出し（全割法），病理組織学的検査を行った。その結果21個の極微小癌を発見した。その癌細胞巣について，2～4μ連続切断片を作成し，その最大径を確認したところ，確実に2㎜以下の癌と判定された癌は16個であった。残りの5個の癌では，最大径の部分がすでに切り出されていた。これら21個の癌の推定最

大径は，1㎜以下が7個，1.1～2㎜の癌が14個であった。

組織標本はヘマトキシリン・エオジン染色を行い，必要に応じてPAS染色を行った。

《結果および考察》

極微小癌の発生母地粘膜は，胃底腺粘膜が14個，幽門腺粘膜が7個であり，そのなかで癌の近傍粘膜の萎縮が認められない検体は，前者で14個中9個（64％），後者で7個中3個（49％）であった。また粘膜内における癌占拠部位は，粘膜表層1/2が18個（86％），粘膜全層が3個（14％）であった。また極微小癌直下の固有胃腺の萎縮は，胃底腺部の癌では14個中12個（86％），幽門腺部の癌では7個中1個に認められなかった。

このような極微小胃癌を組織学的に検討した結果，下記のごとき所見が得られた。(1)消失した腺管頸部近傍における癌細胞集団（全標本），(2)腺管頸部の変性，萎縮，消失，(3)腺管頸部近傍における癌細胞からなる腺管様構造，(4)破壊された腺管頸部近傍の粘膜固有層内における壁細胞の存在，(5)腺管頸部上皮内の未分化型癌細胞の存在。ただし二層構造や嚢胞化腺管内の淀み上皮細胞は認められなかった。

つぎに極微小癌の癌細胞の粗密から癌細胞集団の分布を検討した結果，単一の集団分布を示した癌細胞群は，21個中17個であり，ほかの4個では，癌細胞分布に粗密の亜集団を認めた。また最大径が5㎜以下の未分化癌36病巣（26症例）中22例は未分化型癌多発症例であった。

また成長曲線$S=0.3t^2$を前提条件として，最大径5㎜の癌に発育するまでの時間は291日であり，これと増殖関数$n=Noe^{kt}$を用いて最大径5㎜の癌を円盤と仮定したときに含まれる最大の癌細胞数および$No\geqq 1$より増殖係数は，$Ks\leqq 0.053$と推定された。さらに胃底腺管の主細胞の寿命が最大200日であることを前提として癌発生時の癌細胞数Noを推定すると，$No\geqq 2$であり，癌細胞発生は多細胞性であることが示唆された。

以上の所見より，(1)未分化型胃癌細胞は，胃固有粘膜腺管の腺頸部にある，細胞分裂帯で発生する。(2)癌細胞は正常上皮細胞新生のための細胞の流れによって生体から排除されず腺管頸部の上皮内で分裂する。(3)未分化癌細胞は，基底膜形成能が弱く，癌細胞の増殖により腺管部は破壊され，粘膜固有組織に癌細胞が浸潤する，(4)未分化型癌細胞発生様式は，多細胞性，多腺管性であることを裏づける所見が得られた。

審　査　の　要　旨

本研究では，肉眼的には粘膜に病変が認められない最大径2㎜以下のヒト微小未分化型胃癌21病巣を材料として，胃癌細胞の発生様式ならびに生着様式に関して詳細に検討した。その結果従来の二層構造説や嚢胞化腺管内淀み上皮細胞の癌化説を裏付ける所見のないことを確かめ，胃癌細胞発生の部位，生着，増殖の様式を明らかにした。また多腺管性に発生した標本を提示し，さらに癌細胞発生が多細胞性であることを推論している。胃癌発生の実態を形態学的手法を用いて明らかにしたもので，その研究内容ならびに成果は，胃癌研究に進歩をもたらしたものと高く評価される。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。